



Avaliação de Estratégias de Hipofracionamento no Cancro de Mama de Estadio Inicial

Vanessa Ribeiro da Silva

Mestrado em Física Médica
Departamento de Física e Astronomia
2015

Orientador

Isabel Bravo, *PhD*, Centro de Investigação
Instituto Português de Oncologia do Porto

*Aos meus pais e à minha irmã,
Sem vocês nada disto teria sido concretizável.*

Agradecimentos

Uma aventura é um desafio constante que se apresenta como desconhecido, contudo vai nos "obrigando" a vencer os obstáculos que surgem na caminhada, permitindo-nos chegar ao ponto a que nos propusemos. Por vezes o caminho é curvo, com um traçado muitas vezes difícil de pisar, forçando-nos a parar para pensar e refletir sobre o porquê de estar ali e se realmente vale a pena.

O conhecimento, o enriquecimento pessoal e profissional adquirido ao longo desta longa jornada de 3 anos, longe de casa, numa nova cidade, superou todas as barreiras que foram surgindo, ora de um lado ora de outro. Um estudo destes implica a colaboração e apoio de várias pessoas e instituições, sem as quais a sua concretização se tornaria mais difícil. Assim, gostaria de expressar o meu sincero agradecimento e apreço a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que chegasse a "bom porto".

À professora Isabel Bravo, agradeço o conhecimento e experiência que transmitiu sem qualquer hesitação ou indecisão da minha parte, que ia surgindo no decorrer do trabalho, bem como a sua constante motivação, em momentos mais "complicados", que me ajudou a superar.

Aos meus colegas e professores do curso pelos saberes, troca de ideias e pelo partilhar de experiências que tivemos ao longo destes três anos.

A todo o pessoal do Departamento de Física Médica do Instituto Português de Oncologia do Porto, em especial à Dra. Joana Lencart e à Dra. Fátima Borges, que se mostraram disponíveis para colaborarem na execução deste projeto. Obrigada!

À minha mais antiga e estimada amiga Túlia Oliveira pelo companheirismo, boa disposição, pelos conselhos e palavras de coragem e incentivos pró-ativos. Muito obrigada.

Aos meus pais, agradeço as palavras amigas e de apoio demonstrado, em especial pelos sacrifícios que fizeram para que, profissionalmente seja o que sou hoje, e o orgulho que fazem transparecer com a minha formação.

Uma palavra de apreço à minha irmã caçula que para esta dissertação fez de "revisora literária", dando sempre um outro toque com a sua capacidade linguística e lexical. Obrigada!

Resumo

A maior parte dos tipos de cancro responde à dose total, em vez de responder à dose das frações diárias. Este é um ponto importante de distinção quando se comparam as respostas dos tecidos normais responsáveis pelos efeitos adversos tardios mais importantes, que são sensíveis à dose da fração, bem como à dose total. A Radioterapia hipofracionada tornou-se uma alternativa estabelecida para o fracionamento convencional, demonstrando controlo tumoral local e sobrevida global a longo termo, no entanto, qualquer tipo de fracionamento implica alguma exposição à radiação dos tecidos normais da zona torácica, incluindo o coração. A doença cardiovascular (DCV) tornou-se rapidamente a causa predominante de mortalidade em sobreviventes de cancro de mama, principalmente para mulheres com mais de 60 anos. A dose média de radiação no coração foi o melhor fator preditivo de DCV induzida por radiação, em comparação com qualquer outra medida de dose cardíaca.

Neste trabalho, pretende-se numa primeira fase avaliar a estratégia de fracionamento em relação à diminuição do tempo total de tratamento e o aumento da dose por fração ao volume do *boost*, explorando as diferenças radiobiológicas dos tecidos de resposta aguda e tardia, através do Modelo Linear Quadrático. Por fim, é nosso objetivo comparar a equivalência dos esquemas de fracionamento convencional e hipofracionado, as possíveis vantagens ou desvantagens das distribuições de dose e tipo de fracionamento, através da recolha de dados de tratamento realizados.

Dos resultados obtidos foi possível averiguar que a cobertura foi mais precisa e com menos pontos quentes no Hipofracionamento. As doses médias no coração para as doentes em que a mama esquerda foi irradiada, foram de 7,43 Gy e 5,82 Gy no caso de fracionamento convencional ou HF, respetivamente, apesar ter sido usado a técnica de inspiração profunda com suspensão da respiração (DIBH).

É nossa opinião que a falta de recursos não deve impedir a utilização de hipofracionamento na fase de irradiação total da mama, pois as vantagens, bem como a redução do tempo total de tratamento permitiriam um maior fluxo de doentes e uma redução dos custos do tratamento.

Palavras-chave: Hipofracionamento, Cancro de mama de estadio inicial, doença cardiovascular, dose média

Abstract

Most types of cancer respond to the total dose, instead of responding to the size of daily fractions. This is an important point of difference when comparing the responses of normal tissues, responsible for the most important adverse late effects, which are sensitive to the size of the fraction and the total dose. The Hypofractionated Radiation therapy has become an established alternative to the standard fraction, showing good ratios of the local tumor control and overall survival of women in long follow-up, nevertheless some types of fraction imply some exposure of the normal tissues to radiation in the chest, including the heart. Cardiovascular disease (CVD) quickly became the predominant cause of mortality in breast cancer survivors, especially women over 60 years old. The average dose to the heart was the best predictor of induced CVD, compared to any other measure of dose to the heart.

This work, intendeds to firstly assess the fractionation strategy with regard to the reduction of the overall treatment time and the increase in dose per fraction to the boost volume, exploiting the radiobiological differences in acute and late response tissues by the Linear Quadratic Model. Finally, we intend to compare the equivalence of conventional fractionation schemes and hypofractionated, the possible advantages or disadvantages of dose distributions and its fractioning, through data collection of performed treatment.

From our results it was possible to determine that the coverage of the target volume was more precise and with less hot spots in the hypofractionated arm. The average doses to the heart for patients whose left breast was irradiated, were 7.43 Gy and 5.82 Gy if conventional or HF fractionation, respectively, despite having been used deep inspiration breath-hold (DIBH).

We considerer that the lack of resources should be not prevent the use of hypofraction schedules for whole breast irradiation (WBI), as its benefits, as well as the reduction of total treatment time would allow a greater flow of patients being treated and a reduction in overall treatment costs.

Keywords: hypofractionation, early breast cancer, cardiovascular disease, mean dose

Índice

Agradecimentos.....	5
Resumo	7
<i>Abstract</i>	9
Índice.....	11
Índice de Figuras	13
Índice de Tabelas	14
Palavras-Chave e Siglas.....	17
Capítulo I – Abordagem Teórica	25
1. Cancro de Mama e Radioterapia.....	25
2. Radioterapia Conformacional (3D-CRT).....	27
2.1. Planeamento de 3D-CRT	28
3. Radioterapia por Intensidade Modulada (IMRT)	31
3.1. Fases da IMRT.....	32
4. O papel da Radiobiologia aplicado à Radioterapia	34
4.1. Mecanismos Radiobiológicos.....	35
4.2. Os 5's R da Radioterapia e Fracionamento.....	35
4.3. Reações Agudas (Precoces).....	36
4.4. Reações Tardias	37
4.5. Resposta Tumoral à Radiação	37
4.5.1. Crescimento Tumoral.....	38
4.5.2. Tempo Potencial de Duplicação (T_{pot})	38
4.5.3. Relação Dose-Resposta	39
4.5.4. Probabilidade de Controlo Tumoral (TCP)	40
4.5.5. Caraterização das Curvas Dose-Resposta.....	41
4.5.6. Probabilidade de Complicações dos Tecidos Normais (NTCP)	43
4.6. Valor α/β	44
4.7. Modelo Linear Quadrático (MLQ)	46
4.8. Equivalência entre Tratamentos.....	49

5.	Hipofracionamento (HF)	51
6.	<i>Simultaneous Integrated Boost</i> (SIB)	54
7.	Risco Cardíaco no Cancro da Mama.....	58
7.1.	Risco Cardíaco.....	58
7.2.	Dose média cardíaca relevante para a prática diária.....	59
7.3.	Estratégias para redução da toxicidade	59
7.3.1.	Otimização dos feixes	60
7.3.2.	IMRT e arco dinâmico	60
7.3.3.	Técnicas de Respiração.....	61
7.3.4.	Terapia com Feixe de Protões	62
7.3.5.	Hipofracionamento e o Coração.....	62
	Capítulo II – Abordagem Teórico-Prática	64
1.	Resposta Tumoral à Radiação	64
2.	Relação α/β	66
3.	Fracionamento	70
4.	Equivalência de Tratamentos	71
	Capítulo III – Abordagem Prática	74
1.	Médias e Desvios Padrão dos fracionamentos realizados.....	76
2.	Comparação entre as doses médias no coração com Fracionamento Convencional e com Hipofracionamento	77
	Capítulo IV – Discussão de Resultados	83
	Capítulo V – Conclusão	89
	Apêndices.....	91
	Bibliografia.....	93
	Anexos	101

Índice de Figuras

Figura 1. As várias etapas de um tratamento de um doente num serviço de Radioterapia.	26
Figura 2. Etapas do processo em dosimetria clínica das quais depende a eficácia e o rigor de todo o tratamento.	28
Figura 3. Curva sigmóide da relação entre a Probabilidade de Controlo Tumoral (%) em função da Dose. Tendo como valor de α/β standard para tumores de 10 Gy, e uma dose por fração standard de 2 Gy.	40
Figura 4. Interpretação geométrica da Resposta do tecido à dose. Um pequeno incremento na dose, origina uma grande variação na resposta na zona central da curva.	42
Figura 5. Sensibilidade do fracionamento na resposta dos tecidos rápidos ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$) versus os tecidos lentos $\alpha/\beta = 3\text{Gy}$.	45
Figura 6. Ilustração dos efeitos do tratamento do modelo tumoral que consiste em 64 células clonogénicas. Dependência da Fração de Sobrevivência (SF) e da Probabilidade de Controlo Tumoral (TCP) em relação à dose, respetivamente da esquerda para a direita. Os valores para esta figura foram tomados na tabela 4.65	65
Figura 7. Representação geométrica da variação da TCP em relação à dose, tendo como referência o valor de 50%, que corresponde ao TCD50. As várias curvas sigmóides diferem pelo valor de dose por fração, nomeadamente 2, 2.5, 3 e 3.2 Gy, sendo estes os mais comuns vistos nos vários esquemas de fracionamento compilados neste estudo.	66
Figura 8. Reta de regressão linear adaptada, correspondente à equação anterior.	68
Figura 9. Dose Efetiva Biológica calculada para uma curva sigmóide da probabilidade de controlo tumoral a partir dos dados extraídos a partir dos estudos aleatórios com RT versus sem RT, após tumorectomia para doentes de estadio precoce de cancro de mama. Cada ponto no gráfico corresponde a cada estudo.	69
Figura 10. A Dose Biológica Efetiva em função do valor α/β , correspondentes aos estudos de hipofracionamento da tabela 2, usando como dose por fração (Gy) os seguintes valores: 2, 2.5, 2.66, 3, 3.3, 5.7, e 6.	69
Figura 11. Variação da Dose Total, D com a dose por fração, d para o isoefeito de diferentes valores de α/β . Foi avaliado para valores de $K = 296,05$ correspondente a uma SF de 10^{-9} e um $\alpha = 0.07 \text{ Gy}^{-1}$.	71
Figura 12. Conversão das doses por fração correspondentes à primeira fase de tratamento de um típico tratamento num serviço de Radioterapia. Irradiação total da mama (WBI).	72

Figura 13. Conversão das doses por fração correspondentes à segunda fase de tratamento de um típico tratamento num serviço de Radioterapia. Neste caso, seriam as doses a administrar a um Boost integrado simultaneamente.	72
Figura 14. Conversão das doses por fração correspondentes à segunda fase de tratamento de um típico tratamento num serviço de Radioterapia. Neste caso, seriam as doses a administrar a um Boost integrado simultaneamente.	73
Figura 15. Imagem axial de um corte de TC de uma doente de mama esquerda com fracionamento convencional. A linha azul, a linha vermelha correspondem ao CTV e PTV respetivamente, e a linha verde correspondem à isodoses de referência.	75
Figura 16. Imagem axial de um corte de TC de uma doente de mama esquerda, com Hipofracionamento. A linha azul, a linha vermelha correspondem ao CTV e PTV respetivamente, e a linha verde correspondem à isodoses de referência.	75
Figura 17. Sumário do teste de hipótese do SPSS para a comparação das doses médias absolutas administradas ao coração entre os dois fracionamentos.	80
Figura 18. Diagrama de Extremos e Quartis das classes correspondentes às doses médias absolutas administradas ao coração, em ambos os fracionamentos em estudo.	80
Figura 19. Sumário do teste de hipótese do SPSS para a comparação das doses médias relativas administradas no coração entre os dois fracionamentos.	81
Figura 20. Diagrama de Extremos e Quartis das classes correspondentes às doses médias relativas administradas ao coração, em ambos os fracionamentos em estudo.	81
Figura 21. Histograma do Fracionamento Convencional.	91
Figura 22. Histograma do Fracionamento Hipofracionado.	91

Índice de Tabelas

Tabela 1. Diferenças entre as técnicas de 3D-CRT e IMRT.	33
Tabela 2. Estudos baseados em Hipofracionamento/Convencional sem Boost em 3D-CRT	52
Tabela 3. Estudos baseados em Hipofracionamento/Convencional com Boost nas técnicas de 3D-CRT e IMRT.	56
Tabela 4. Relação entre Dose, fração, fração de sobrevivência de células clonogénicas (SF) e a probabilidade de controlo tumoral (TCP), de acordo com as Estatísticas	

de <i>Poisson</i> para o tratamento de um modelo de tumor que consiste em 64 células clonogénicas tumor.	64
Tabela 5. Estudos com tratamento de Radioterapia pós-cirurgia versus sem Radioterapia para tratamento de cancro de mama através da técnica de cirurgia conservadora.	67
Tabela 6. Simulação de um tratamento standard de Radioterapia no cancro de mama de estadio precoce. Tendo como 1ª fase a irradiação total da mama e a 2ª e 3ª fase a irradiação do leito tumoral através de um Boost. O valor da interceção é referente aos 3 gráficos seguintes. E a dose total corresponde à dose equivalente que era suposto administrar caso o ratio a/b seja de 3 Gy.	71
Tabela 7. Estatística descritiva simples	76
Tabela 8. Correlação simples	76
Tabela 9. Teste-t aplicado à amostra.	77
Tabela 10. Estatística Descritiva.	77
Tabela 11. Teste de amostras independentes.	78
Tabela 12. Descrição das classes das Doses médias no coração em ambos os fracionamentos, convencional e hipofracionamento 4-5 Gy (classe 1), 5-6 Gy (classe 2), 6-7 Gy (classe 3), 7-8 Gy (classe 4), 8-9 Gy (classe 5), para as doses absolutas e 0,1-0,116% (classe 1), 0,116-0,132% (classe 2), 0,132-0,148% (classe 3), 0,148-0,164% (classe 4), 0,164-0,18% (classe 5), para as doses relativas. O grupo 0 corresponde ao fracionamento convencional e o grupo 1 corresponde ao hipofracionamento.	79
Tabela 13. Sumário dos esquemas de fracionamento comparados neste estudo.	87
Tabela 14. Tabela descritiva dos resultados de interesse, correspondentes ao volume alvo – CTV.	92
Tabela 15. Tabela descritiva dos resultados de interesse, correspondentes ao órgão de risco – Coração.	92

Índice de Equações

Equação 1 Avaliação do efeito da radiação através do volume	38
Equação 2 Tempo potencial de duplicação do volume	38
Equação 3 Relação entre o TCP e o volume do tumor	39
Equação 4 TCP de referência	39
Equação 5 Tumor com o dobro do volume de referência	39

Equação 6 Probabilidade de Controlo Tumoral.....	40
Equação 7 Grau de inclinação da curva dose-resposta	41
Equação 8 Diferença do quociente	41
Equação 9 Função aproximada	42
Equação 10 Variação das respostas.....	43
Equação 11 Dose equivalente não uniformemente generalizada.....	43
Equação 12 Probabilidade de complicações dos tecidos normais	43
Equação 13 Limite superior do integral	44
Equação 14 Dependência do volume	44
Equação 15 Modelo Linear Quadrático	47
Equação 16 MLQ dependente dos danos letais.....	47
Equação 17 MLQ dependente dos danos subletais	47
Equação 18 sensibilidade do fracionamento - relação a/b	47
Equação 19 Efeito em escala logarítmica	48
Equação 20 Efeito	48
Equação 21 Bioefeito num tecido.....	48
Equação 22 Relative Effectiveness.....	48
Equação 23 BED	48
Equação 24 Dose biológica equivalente	49
Equação 25 Equivalência de tratamentos	50
Equação 26 Equivalência de tratamentos com a dose de referência	50
Equação 27 Modelo padrão de controlo tumoral local.....	64
Equação 28 Sobrevivência celular em relação à dose total	65
Equação 29 Relação do TCP com ou sem RT.....	66
Equação 30 Relação entre o BED e o TCP	67
Equação 31 Relação do BED com a resposta	67
Equação 32 Número de células sobreviventes	67
Equação 33 Distribuição de Poisson da sobrevivência celular.....	68
Equação 34 Regressão linear	68
Equação 35 Isoefeito logarítmico	70
Equação 36 Isoefeito	70
Equação 37 Dose Total	70

Palavras-Chave e Siglas

3D – Relativo a um sistema a 3 dimensões ou tridimensional

3D-CRT – Radioterapia Conformacional a 3 Dimensões

ADN – (ácido Desoxirribonucleico) consiste num composto orgânico que se encontra no núcleo das células e contem a informação genética. Os danos causados pela radiação nesta estrutura são a principal causa de morte celular.

Angiogénese - Desenvolvimento de novos vasos sanguíneos num tecido vivo. Este processo depende da proliferação de células endoteliais, que são as células de revestimento dos vasos sanguíneos.

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ASTRO – *American Society for Radiation Oncology*

BCS – (*Breast Conservative Surgery*) Cirurgia conservadora de mama

BED (*Biologically Effective Dose*) – Dose Biológica Efetiva corresponde à dose física corrigida por um fator que leva em conta mecanismos biológicos como a reparação dos danos subletais, a repopulação, etc. São dependentes de fatores físicos como a dose por fração ou o tempo total de tratamento.

Bólus – é feito com um material equivalente ao tecido, é colocado sob a pele do doente e reduz a penetração do feixe. É utilizado para corrigir a falta de tecido quando existe falta de dose à superfície e é portanto, muito útil no caso de doentes mastectomizadas.

Boost – Após o tratamento de um volume alvo, é usual em alguns esquemas de fracionamento em radioterapia, a administração de uma dose adicional a um volume mais reduzido, por exemplo, irradiando apenas o tumor excluindo gânglios regionais, ou o leito tumoral, no caso de pós-cirurgia. Esta dose adicional pode estar programada deste o início do tratamento.

CO (*Cosmesis overcome*) – Resultado Cosmético

CTV (*Clinical Tumor Volum*) – Volume Tumoral Clínico, engloba o GTV e a doença subclínica ou macroscópica e, por isso, é um conceito clínico-anatômico.

Curva Dose-Efeito – pode também dizer-se curva dose-resposta ou dose-reação. Representada graficamente, mostra a relação entre a dose administrada e a probabilidade da resposta ser observada. Para cada resposta específica existe uma curva dose-efeito específica.

Danos Letais – danos causados pela radiação que provocam a morte celular.

Danos Subletais – Danos que quando acumulados podem causar a morte celular mas que são passíveis de serem reparados se for dado tempo suficiente entre exposições.

DCV – Doença Cardiovascular

DIBH (*Deep Inspiration Breath-Hold*) – Inspiração profunda com suspensão da respiração

DMLC (*Dinamic Multileaf Colimator*) – colimadores multilâminas dinâmico

Dose de Tolerância - A dose máxima de radiação ou a intensidade da fração que está associada com uma probabilidade de complicações aceitável (geralmente de 1-5 %). Os valores reais dependem dos protocolos de tratamento, do volume irradiado, de terapias concomitantes, etc., mas também do estado do órgão/doente.

Dose Total – dose física que é administrada na totalidade do tratamento, quer se trate de irradiação contínua ou fracionada.

DP – Desvio Padrão é uma medida de dispersão estatística que mostra o quanto a variação ou "dispersão" que existe em relação à média. Um baixo desvio padrão indica que os dados tendem a estar próximos da média; um desvio padrão alto indica que os dados estão dispersos por uma gama de valores.

Efeito – o mesmo que resposta ou reação. Evento que ocorre (ou espera-se que ocorra) após a administração da radiação. Exemplos: controlo tumoral, descamação, fibrose, edema, etc.

Efeito volume - Dependência de danos provocados pela radiação sobre o volume de tecido irradiado e a distribuição anatómica da dose de radiação de um órgão.

Endpoint – Manifestação clínica de uma resposta de tecido normal à terapia de radiação.

EPID (*Electronic Portal Image Device*) – A imagem portal permite a verificação das posições das estruturas anatómicas dentro do campo de irradiação, do posicionamento do doente em relação à posição dos feixes, dos parâmetros geométricos (dimensões) dos campos de radiação, dos movimentos das lâminas. Estas características permitem diminuir as incertezas no *set-up* do doente, os movimentos dos órgãos no tratamento, assim como o aumento da eficácia dos meios de imobilização e dos meios imagiológicos. Este dispositivo eletrónico de imagem portal permitiu o processamento das imagens digitalmente e a comparação destas imagens portal com imagens de referência, como por exemplo a TC, DRR's (*Digital Reconstration Radiography*), BEV (*Beam's Eye View*).

EQD₂ – Dose equivalente efetiva, é a dose total equivalente em frações de 2 Gy. Note-se que o EQD₂ depende do *endpoint* considerado.

EUD – dose equivalente uniformemente generalizada é a conversão de uma distribuição de dose não uniforme dentro de um órgão a uma dose uniforme, o que iria resultar no mesmo efeito biológico. Esta é uma grandeza dependente do modelo.

Filtros – A introdução de filtros tem como objetivo obter uma maior homogeneidade da distribuição de dose. Existem filtros físicos, com angulações definidas, que são colocados manualmente na cabeça do acelerador e filtros dinâmicos, que permitem uma maior variedade de angulações e o seu efeito é produzido pelo varrimento dos colimadores.

FOV (*Field of View*) – é a extensão observável e que é vista num qualquer dado momento. No caso de instrumentos e sensores óticos é o ângulo sólido através de um detetor que é sensível à radiação eletromagnética. Relação entre o campo de visão e a distância de trabalho, dado pelo tamanho do sensor e o comprimento focal da imagem vista.

Fracionamento – esquema usado para administrar a dose total através da exposição num número de frações separadas por um determinado tempo de intervalo.

Fracionamento Acelerado – Intensificação da terapia de radiação, aumentando a taxa média de fornecimento da dose, tipicamente através do aumento da dose por fração, através da apresentação de múltiplas frações por dia, ou através do aumento do número de dias de tratamento por semana.

G₁ – A fase G₁ é a fase do ciclo celular durante a Interfase após o término da divisão do núcleo e antes da fase S. Para a maior parte das células, esta é a fase de maior período de crescimento celular durante a sua vida útil. Sintetizam-se muitas proteínas, enzimas e ARN, ocorre a formação de organitos/organelos celulares e, consequentemente a taxa metabólica nesta fase é elevada.

G₂ – a fase G₂ é o intervalo entre a duplicação do ADN e o início da divisão celular. Nesta fase dá-se a síntese de moléculas necessárias à divisão celular (como os centríolos).

GF (*Growth Fraction*) – fração de células de um tumor que se encontram em divisão.

GTV (*Gross Tumor Volum*) – Volume Tumoral Demonstrável é o tumor ou extensão tumoral visível ou demonstrável clinicamente, sendo portanto um conceito anatómico.

Gy – Gray (unidade do Sistema Internacional) 1Gy é a unidade equivalente a 1 J de energia por cada 1 kg de massa. O Gray é mais comumente usado para referir-se à dose de radiação absorvida e tem substituído a anterior unidade, o rad (1Gy = 100 rad).

HDV – Histograma Dose-Volume é o gráfico construído pelo sistema de planeamento de tratamento que permite visualizar a relação entre o volume de um OAR ou tumor e a dose à qual esse volume é exposto.

HF – Hipofracionamento. A utilização de frações de dose maiores do que a dose convencional por fração de 2 Gy.

ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) – Instituição de referência na área das radiações. Edita relatórios com recomendações sendo de especial interesse para este trabalho os relatórios número 50, 62 e 83, dedicados à 3D-CRT e IMRT.

IMAT – arco dinâmico onde para além das lâminas se movimentarem, a *gantry* também se movimenta durante a irradiação.

IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) – Radioterapia por Intensidade Modulada é a técnica de irradiação usando intensidades de feixe de radiação não uniformes para a administração de radiação. Isso permite o planeamento do tratamento com alta conformidade e muitas vezes com preservação considerável de órgãos críticos em risco. Por vezes, é feita uma distinção entre IMXT (terapia de raio-X de intensidade modulada) e IMPT (terapia de prótons de intensidade modulada).

Índice ou Ganho Terapêutico – Indica a relação entre a probabilidade de cura do tumor e a probabilidade de danos para o tecido normal. Uma razão terapêutica melhorada representa uma razão mais favorável da eficácia de toxicidade.

IPOP – Instituto Português de Oncologia do Porto, hospital público especializado em doenças do foro oncológico onde foram adquiridos os dados deste trabalho.

LKB – *Lyman-Kutcher-Burman*

LTC (*Local Tumor Control*) – taxa de sobrevida livre de doença. A regressão completa do tumor sem mais tarde rebrota durante o follow-up; isto requer que todas as células tumorais foram permanentemente inativadas.

M (Divisão celular ou fase M) – é o fim do ciclo celular, onde uma célula mãe se divide e deixa de existir ao mesmo tempo em que gera duas células filhas.

MLC (*multileaf colimator*) – colimadores multilâminas

MLQ – Modelo Linear Quadrático é o modelo matemático baseado em processos radiobiológicos. Permite calcular a probabilidade de um efeito ocorrer em função de parâmetros do tratamento com radiação (dose, taxa de dose, número de frações, etc.) e de parâmetros biológicos (α/β , $T_{1/2}$). É possível utilizar este modelo para a comparação de tratamentos com diferentes parâmetros, a conversão da dose física total de um esquema de fracionamento para outro, entre outras aplicações.

MV (*megavolt*) – Megavoltagem

Mutações Germinativas – mutação nas células germinativas (gâmetas), ou seja, mutação que pode ser passada à descendência.

NTCP (*Normal Tissue Control Probability*) – probabilidade de complicações de tecido normal, é a probabilidade de se desenvolverem reações adversas em tecidos normais após a radioterapia.

OAR (*organ at risk*) – Órgãos de risco são os órgãos que se encontra na vizinhança do tumor, devendo ser evitado a sua irradiação. Geralmente, são estes órgãos que definem qual a dose máxima que é possível administrar.

OS (*overall survival*) – Taxa de sobrevida global

PBT (*proton beam therapy*) – terapia com feixe de prótons

PTV (*Planning Tumor Volum*) – Volume Tumoral de Planeamento, inclui o CTV mais as margens para o movimento interno dos órgãos e para as incertezas de *set-up* e do equipamento. Estes volumes são definidos clinicamente e no caso da mama, é muito importante ter em conta a amplitude da respiração, o movimento interno dos órgãos e as incertezas de *set-up*, na definição do PTV.

RE (*Relative Effectiveness*) – fator adimensional que reflete os parâmetros biológicos e quando multiplicado pela dose total, permite obter o BED.

Reação Clínica – uma reação clínica é visível quando o déficit de células estaminais é de tal ordem que não é capaz de repor as células diferenciadas que morre. Podem ser classificadas em reações agudas, quando aparecem semanas após a irradiação nos tecidos de resposta rápida, ou tardias, meses ou anos após o tratamento de Radioterapia em tecidos de resposta lenta.

Relações Tempo-Dose – A dependência da dose de radiação isoefetiva no tempo global de tratamento e o número de frações (ou tamanho da fração) em radioterapia.

RL – Recorrência Local da Doença

RM – Ressonância Magnética é um sistema de aquisição de imagens axiais sem radiação ionizante que utiliza dois fundamentos físicos, o magnetismo e as ondas de radiofrequência. Permite a reconstrução 3D de volumes (alvo e OAR).

RTE (ou apenas RT) – Radioterapia externa é a terapia que utiliza as radiações ionizantes na qual a fonte de radiação se encontra externamente ao corpo do alvo exposto.

S (fase S do ciclo celular) – acontece na interfase do ciclo celular, está entre o G₁ e G₂. Durante esta fase ocorre a duplicação do ADN, e consequentemente, dos filamentos de cromatina, além da síntese de histonas e a duplicação dos centríolos.

s – segundo

SAD (*source-axis distance*) – Distância fonte-foco

SF (*surviving fraction*) – Fração sobrevivente celular após a exposição à radiação.

SIB (*Simultaneous Integrated Boost*) – Boost integrado simultaneamente

SMLC (*static multileaf colimator*) – colimadores multilâminas estáticos, ou seja, há paragem na irradiação enquanto as lâminas se movimentam para reorganizarem os diferentes campos de irradiação.

SQ – Sequencial

START – Normalização de dois ensaios clínicos aleatórios realizados no Reino Unido para Radioterapia do cancro de mama de estadio inicial.

T_{1/2} – Tempo médio de Reparação é o tempo ao fim do qual metade das células expostas à radiação já reparou os danos subletais.

TC – Tomografia Computorizada é a modalidade de imagem de eleição no planeamento do tratamento de radioterapia, uma vez que é compatível com o sistema de planeamento e dá-nos informação sobre a anatomia do doente, o contorno externo, as referências internas e externas e a relação do tumor com os órgãos adjacentes.

TC (*time of cycle*) – tempo que as células demoram a percorrer todo o ciclo celular.

TCD₅₀ (*Tumor Control Dose*) – Dose à qual se obtém controlo tumoral em 50% dos casos.

TCP (*Tumor Control Probability*) – Probabilidade de Controlo Tumoral corresponde à probabilidade de um tumor ficar controlado, isto é, de não recidivar, após a terapia.

Tecidos de Resposta lenta – tecidos com baixa taxa de divisão celular que apresentam efeitos da radiação meses ou anos após a exposição (reações tardias).

Tecidos de Resposta rápida – tecidos com elevada taxa de divisão celular que apresentam efeitos da radiação nas primeiras semanas após a radiação (reações agudas).

Tempo de duplicação – Tempo para uma população de células ou o volume do tumor para dobrar de tamanho.

TNM – A classificação TNM de Tumores malignos é um sistema de notação do estadiamento do cancro que dá códigos para descrever o estadio do cancro de um doente, quando esta se origina como um tumor sólido. T descreve o tamanho do tumor original (primário) e se invadiu tecidos vizinhos, N descreve os nódulos linfáticos próximos (regionais) que estão envolvidos e por fim M descreve metástases (disseminação do cancro de uma parte do corpo para outro). A classificação TNM para o cancro de mama encontra-se em anexo.

T_{pot} – Tempo Potencial de Duplicação. É o tempo de duplicação do volume se não ocorrer perda celular, calculado pela razão entre o TC e a GF. Percentagem de células (fração de crescimento – GF) que se encontram em divisão celular e o tempo que estas demoram a percorrer o ciclo celular (TC).

Tumor – um aumento anormal de uma parte ou totalidade de um tecido ou órgão que pode ser maligno ou benigno, contudo, neste trabalho é assumido tratar-se de uma neoplasia uma vez que a RT aplicada são dirigidas especificamente a estas patologias.

UICC – (*Union Internationale Center Cancer*) União Internacional Contra o Cancro

UK (*United Kingdom*) – Reino Unido

VDT (*Volum Duplication Time*) – tempo de duplicação real do volume tumoral e leva em consideração as perdas por morte celular.

VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) – Terapia modulada com arco volumétrico

WBI (*Whole Breast Irradiation*) – Irradiação total da mama. Normalmente, num tratamento convencional com duas fases de tratamento, WBI refere-se à primeira fase onde se irradia a glândula mamária na sua totalidade, sendo a segunda fase o *boost*.

α – Coeficiente de inativação de células pelo mecanismo linear da equação Linear Quadrática.

α/β - Relação dos parâmetros α e β no modelo linear quadrático; muitas vezes usadas para quantificar a sensibilidade do fracionamento de tecidos.

β – Coeficiente de inativação de células pelo mecanismo quadrático da equação Linear Quadrática.

γ_{37} – Gama 37 é a variação da resposta em função da variação da dose para o nível de dose onde esta é mais acentuada, isto é, para a dose onde ocorrem 37% dos casos.

Capítulo I – Abordagem Teórica

1. Cancro de Mama e Radioterapia

Segundo o *Globocan* 2012, o cancro da Mama é uma das maiores causas de morte a nível mundial e o mais incidente na mulher, sendo a causa mais frequente de morte por cancro nas mulheres. (1) O cancro de mama tem repercussões nos mais variados níveis: físico, familiar, psicológico e social. É uma doença que estigmatiza o doente, pois enquanto mulher tem consequências a nível psicossocial, conduzindo à necessidade de readaptação das suas vivências intrapsíquicas, pois sendo a mama um símbolo corporal da sexualidade feminina, leva a uma perda da autoestima, acarretamento de sentimentos de inferioridade e rejeição. Relativamente à sobrevivência, verifica-se uma tendência para o aumento desta, principalmente nos países desenvolvidos, na qual a radioterapia tem um papel fundamental.

Os principais sintomas são o aparecimento de massas/nódulos na mama ou debaixo do braço, endurecimento, dor, edema, sendo imprescindível o rastreio periódico (mamografia). (2,3) O fator de risco mais importante para o desenvolvimento do cancro de mama é a idade, outros são por exemplo a idade de menarca, a primeira gravidez, menopausa, história familiar, a densidade da mama, também o uso de suplementos de estrogénio (pílula), e aproximadamente 10% dos casos de cancro de mama estão associados a mutações germinativas. (4)

Existem vários tipos de tumores que afetam a mama, o que por sua vez influencia a linha de tratamento a seguir. O sistema de estadiamento mais comumente utilizado é resultado de um trabalho de colaboração entre a AJCC e a UICC, podendo os doentes ser estadiados de acordo com o estado pré-operatório ou pós-operatório. A tabela em anexo representa uma adaptação em português ao sistema TNM da bibliografia consultada. (5)

Depois do diagnóstico patológico confirmado, a doença deve ser devidamente caracterizada com o estadio clínico apropriado e uma precisa localização do tumor, o que facilita o planeamento em Radioterapia. No passado, doentes tratados com mastectomia radical, hoje, são tratados, normalmente, com técnicas de conservação da mama. A Cirurgia é ainda hoje o tratamento de primeira linha para a maior parte das situações, fornecendo importantes informações sobre a extensão da doença, e sendo cada vez menos mutilante. Nas últimas décadas tem sido notório um uso e desenvolvimento mais vasto de terapias sistémicas, tais como os tratamentos hormonais e quimioterapia.

A linha de tratamento curativo a empregar depende essencialmente do estadio da doença, dividindo-se em dois grandes grupos: tumores em estadios iniciais (Tis, T1 e T2) e tumores localmente avançados (T3 e T4). Incidindo apenas nos tumores de estadios iniciais, as opções terapêuticas são geralmente a mastectomia total ou a cirurgia conservadora de mama (BCS), esta última consistindo na excisão local ampla da mama, seguida de Radioterapia.

A Radioterapia permanece o tratamento não cirúrgico mais importante na gestão da doença oncológica. Mais de 50% dos doentes com neoplasias, durante o seu percurso, recebe Radioterapia. Nos últimos anos, rápidos avanços nas tecnologias para Radioterapia foram feitos, havendo ainda o desafio da sua prática clínica.(6)

Esta combinação de BCS + RT é a terapia de eleição pois tem provado ser altamente eficaz e com toxicidade limitada, demonstrando um melhor controlo tumoral e sobrevida em mulheres com tumores invasivos de mama, sendo considerado o padrão de cuidados para estadios precoces. (7,8) Estes doentes na sua maioria realizam uma dissecação axilar, para além da excisão do tumor, sendo uma prática importante nas mulheres em pré-menopausa, em que o estudo linfático indica a necessidade da quimioterapia adjuvante. Este esquema demonstrou ser uma alternativa segura e eficaz em comparação com a mastectomia, preservando a mama (para tal, as lesões devem ser inferiores a 5 cm de diâmetro) e com melhores resultados cosméticos.(7,9)

A passagem de uma doente de cancro de mama pelo serviço de Radioterapia agrupa-se em várias etapas, que podem ser vistas na Figura 1 e beneficia do apoio e auxílio de uma equipa multidisciplinar durante todo o processo.

No decorrer do trabalho o maior foco será nas fases de planeamento e a sua influência posterior no *follow-up*.



Figura 1. As várias etapas de um tratamento de um doente num serviço de Radioterapia.

2. Radioterapia Conformacional (3D-CRT)

3D-CRT foi pioneira nos anos 60, desenvolvida por *Proimos, Takahashi e Green*, entre outros, porém apenas nos anos 90, a tecnologia se tornou amplamente disponível. Avanços significativos em imagem de diagnóstico como Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM), tornaram possível a determinação da localização da doença, e uma enorme melhoria no planejamento do tratamento. (10)

O objetivo desta técnica é criar uma imagem tridimensional do tumor, possibilitando que múltiplos feixes de radiação de intensidade uniforme possam ser conformados, através de vários campos, exatamente para o contorno da área alvo de tratamento. (11)

Esta prática permitiu concentrar a radiação na área a ser tratada, reduzindo a dose nos tecidos normais adjacentes. Desta forma, o tratamento torna-se mais eficaz, com menores efeitos colaterais, bem como complicações clínicas, melhorando a qualidade de vida dos doentes. A Radioterapia Conformacional torna ainda possível a aplicação de doses de radiação mais elevadas, aumentando a eficácia e reprodutibilidade do tratamento. (10,12)

O posicionamento/imobilização, em qualquer patologia, tem como principal objetivo proporcionar ao doente, ao longo de todo o tratamento, o maior conforto, estabilidade e reprodutibilidade. A respiração, o ciclo cardíaco, os músculos esqueléticos, o sistema gastrointestinal e outros processos fisiológicos podem causar movimento interno e alteração da posição anatômica das estruturas. (10) A mama é uma das patologias onde esses movimentos mais influenciam a alteração da posição do volume alvo. Assim, é de extrema importância definir o posicionamento mais adequado para cada situação, sendo um exemplo o decúbito dorsal que é por excelência a opção mais estável e confortável para qualquer patologia. No caso da mama, o posicionamento mais comum é a utilização do plano inclinado, com abdução dos membros superiores, idealmente a 90° e apoio popliteu para conforto da doente. O plano inclinado permite várias angulações, horizontalizar o esterno e diminuir a dose nos pulmões e coração, porém pode ser um problema caso a TC não tenha as dimensões (FOV) precisas. (5,6)

2.1. Planeamento de 3D-CRT

O processo em dosimetria clínica implica uma sucessão de etapas das quais está dependente o sucesso de todo o tratamento. Existindo um erro numa dessas etapas, pode haver comprometimento de todo o processo (Figura 2).

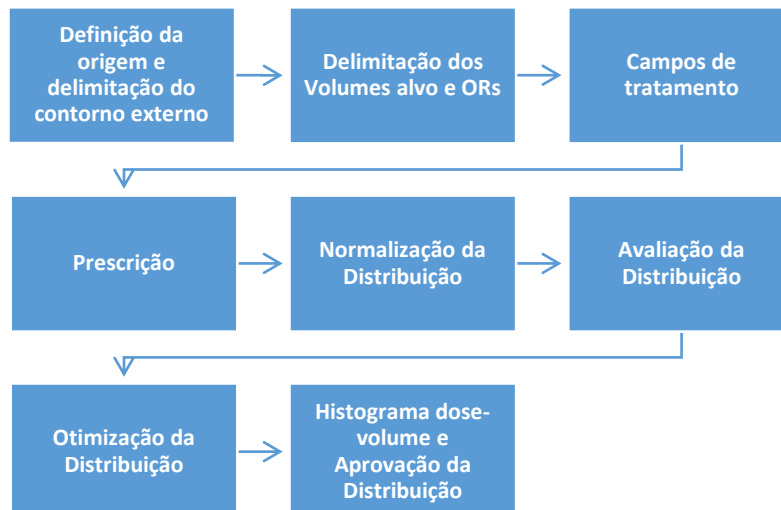


Figura 2. Etapas do processo em dosimetria clínica das quais depende a eficácia e o rigor de todo o tratamento.

A Tomografia Computorizada é a modalidade de imagem de eleição no planeamento do tratamento de radioterapia, uma vez que é compatível com o sistema de planeamento e dá-nos informação sobre a anatomia do doente, o contorno externo, as referências internas e externas e a relação do tumor com os órgãos adjacentes. Os coeficientes de atenuação permitem o cálculo da dose e correção de heterogeneidades. (13)

No caso da mama, a *range* (intervalo de aquisição das imagens) deve ter como limite superior uma margem de *fall-off* para os membros superiores, necessária para a introdução dos campos das cadeias ganglionares, e como limite inferior deve incluir todo o pulmão para possibilitar a análise de todo o volume no HDV. Devem ser feitas referências (tatuagens) na cicatriz e raiz da mama para ajudar na delimitação, na linha média e cotas laterais para definição do corte zero, numa zona estável. (13)

Segue-se a delimitação do contorno externo, em todos os cortes da TC, para que o sistema de planeamento assuma a partir de que momento existe interação da radiação com a pele do doente, analise a atenuação do feixe e calcule as SSD (distância foco-pele) para cada campo, assim como a delimitação dos Volumes alvo e dos órgãos de risco. (14,15)

Segundo o ICRU 50, complementado pelo ICRU 62, para qualquer planeamento de tratamento devem ser definidos os seguintes volumes: GTV, CTV e PTV. Estes volumes são definidos clinicamente e no caso de mama, é muito importante ter em conta a

amplitude da respiração, o movimento interno dos órgãos e as incertezas de *set-up*, na definição do PTV. Os órgãos de risco (OAR) são tecidos normais que pela sua radiosensibilidade podem influenciar o planeamento e/ou a prescrição de dose. A sua delimitação é importante para que possamos, através do Histograma Dose-Volume (HDV) comparar a dose recebida por estas estruturas com as doses de tolerância tabeladas, assim como as probabilidades radiobiológicas para o controlo tumoral (TCP) e complicações do tecido normal (NTCP). Na patologia de mama os OAR são: mama contra lateral, pulmões, coração e fígado (no caso de ser mama direita) para os campos mamários. Mesmo que não se delimitem todos estes órgãos, todos eles devem ser protegidos ao máximo, pois podem restringir a introdução dos campos. (14,15)

Nos desenvolvimentos iniciais da Radioterapia a moldagem dos feixes em bruto era feito através de blocos de chumbo aplicados manualmente na *gantry*. Nos dias de hoje, a moldagem dos feixes aos volumes de interesse é feita através de colimadores multifolhas (MLC), sendo a prática mais comum nos vários centros clínicos de todo o mundo. Os colimadores estão incorporados no acelerador linear que consistem num sistema de colimação com várias lâminas finas que se vão movimentando, construindo a forma e dimensão pretendida em cada campo de tratamento, previamente decidido no planeamento. (12)

Todavia, esta técnica utiliza múltiplos feixes de radiação de intensidade uniforme, onde um mesmo campo de tratamento recebe todo ele a mesma intensidade de radiação. Os arranjos dos feixes devem ser conformados para que hajam margens de campo de forma a compensar as variações de configuração diárias, como os movimentos dos órgãos. Como os feixes, em geral, definidos pelo MLC são não retangulares, o algoritmo para o cálculo da dose usado deve ser capaz de lidar adequadamente com campos irregulares. (6,10)

Habitualmente, na técnica de 3D-CRT a energia utilizada é 4 a 6 MV, consoante a profundidade da lesão e a disponibilidade de energias do equipamento, no entanto, podem ser necessárias energias mais altas. Os campos utilizados para irradiação da mama são campos tangenciais para reduzir a dose nos pulmões, coração e mama contra lateral. Se o tumor for na mama esquerda, deve-se minimizar ao máximo o volume de coração irradiado. A técnica mais comum é a SAD com utilização de filtros para homogeneização de dose (cirurgia conservadora). Os filtros podem ser substituídos por um campo único de eletrões para complemento de dose e poupar pulmão, com utilização de bólus. (5,6,10)

O tratamento convencional para a patologia de mama divide-se em duas fases. Uma primeira fase onde é administrada uma dose que varia entre 45 a 50 Gy, com um fracionamento de 1.8 a 2 Gy por fração, em toda a mama e cadeias ganglionares, caso

seja necessário. Na segunda fase é feito um *boost* com fótons ou eletrões, consoante a profundidade da lesão até perfazer os 60-66Gy, com o mesmo fracionamento. (5,6,10) Em suma, resulta num tratamento com um tempo total de tratamento até 7 semanas. (16–18) Tempo de tratamento prolongado e intensivo em recursos, com implicações psicossociais e económicas, podendo desencorajar as mulheres a aderir à radioterapia, particularmente aquelas que vivem longe dos centros de tratamento. (19)

A normalização da distribuição é feita através do ponto de referência ICRU (prescrição dos 100% da dose). Desta forma, a distribuição é representada em percentagem relativamente a este. A dose neste ponto deve ser clinicamente relevante e representativa da dose no PTV. Deve ser definido de forma fácil, clara e não ambígua, num local onde não exista variação do gradiente de dose e esta possa ser calculada de forma precisa. Estas recomendações serão cumpridas se o ponto de normalização for definido no centro ou região central do PTV e próximo do eixo central dos feixes. Em mama, é possível normalizar ao isocentro, à média do PTV ou em qualquer lugar desde que seja representativo da dose no PTV, mas nunca no bólus, caso seja utilizado. Os parâmetros que nos permitem avaliar uma distribuição de dose são: homogeneidade da distribuição de dose; pontos quentes e pontos frios; PTV abrangido pela isodose de referência (95%) em todos os cortes da TC; dose máxima, média e mínima no PTV e dose nos órgãos de risco. (14,15)

O HDV é a representação gráfica que relaciona a dose absorvida com a percentagem de volume de tecido irradiado, permitindo visualizar a dose recebida no PTV e nos órgãos de risco e comparar com as doses de tolerância tabeladas. Para a aprovação da distribuição é essencial que, no somatório de todas as fases do tratamento, as doses de tolerância dos órgãos de risco não sejam ultrapassadas e que o PTV esteja englobado pela isodose de referência em todos os cortes da TC, tendo em conta as indicações do ICRU. (14,15)

3. Radioterapia por Intensidade Modulada (IMRT)

Outra das questões relativas ao planejamento da patologia da mama é a justificação e exequibilidade de técnicas especiais como a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT).

IMRT surgiu como um desenvolvimento da Radioterapia Conformacional, constitui um importante progresso cujas maiores vantagens face à Conformacional são a possibilidade de maior conformação/adaptação ao volume alvo por conseguir isodoses côncavas, podendo graduar a dose pelo mesmo feixe, através de vários feixes de intensidades não uniformes. (11)

Por possibilitar o “desenho”/conformação das isodoses, isto é, que as distribuições de dose se adaptem a formas irregulares e côncavas, a IMRT constitui a ferramenta ideal para uma escalada de dose nos órgãos alvo com cada vez menor irradiação nos tecidos sãos adjacentes. (4,12)

IMRT não só melhora a homogeneidade da dose, mas pode reduzir a dose nas estruturas de risco em redor, em comparação aos tratamentos intitulados convencionais. (20) IMRT em mama tem a potencialidade de reduzir a dose no coração, pulmão e mama contra lateral e ainda melhorar a homogeneidade da dose ao longo da irradiação de mama. As vantagens da IMRT é a habilidade de tratar o volume do *boost* em simultâneo com o volume total da mama. (21)

IMRT pode diminuir ainda mais o risco de efeitos colaterais, o que favorece o uso de esquemas hipofracionados. Na verdade, devido à melhoria da conformidade e homogeneidade da distribuição da dose, reduz a dose para os OAR, e tem sido sugerido para reduzir as taxas de dermatite radio-induzida durante WBI (irradiação total da mama). Atualmente, IMRT é usado em larga escala por muitos centros em todo o mundo. O uso de SIB com IMRT cobre e diminui a dose nos OAR comparando com o esquema sequencial. (22)

Com a 3D-CRT utiliza-se o planejamento convencional, em oposição a IMRT, que recorre ao planejamento inverso. Inicialmente são definidos os volumes-alvo, os limites e a distribuição de dose, e, posteriormente, é determinado o número e a intensidade de cada feixe, que irá compor a distribuição de dose prescrita. (23)

O tratamento pode ser realizado utilizando diferentes tipos de IMRT, sendo estes: o *Step and Shoot*, com os colimadores multilâminas estáticos (SMLC), ou seja, há paragem na irradiação enquanto as lâminas se movimentam para reorganizarem os diferentes campos de irradiação; o *Sliding Window* com os colimadores multilâminas dinâmico (DMLC), que se movem sem que haja interrupção da irradiação; e o arco dinâmico

(IMAT) onde, para além das lâminas se movimentarem, a *gantry* também se movimenta durante a irradiação. (11)

Uma vez que nesta técnica as margens dos campos de irradiação são pequenas e tendo em conta a mobilidade dos órgãos e os erros intra e interfrações e de *set-up*, é necessário garantir que os campos correspondem sempre aos definidos e aprovados durante o planeamento. Para tal, esta técnica requer a utilização de EPID (*Electronic Portal Image Device*).

O sistema de planeamento utilizado em IMRT é deveras diferente. Neste sistema de planeamento inverso são inicialmente definidos certos parâmetros, como o volume alvo máximo, os órgãos de risco da área a irradiar, os limites de dose e a sua distribuição. Posteriormente, o próprio sistema determina por nós o tamanho, número e intensidade de cada feixe, que irá compor a distribuição da dose proposta. No fim deste processo o técnico deve sempre definir os critérios subjacentes ao planeamento, sendo a otimização feita pelo sistema de planeamento inverso. (11,12)

3.1. Fases da IMRT

Na IMRT, tal como em qualquer tratamento de Radioterapia, é necessário em primeiro lugar adquirir imagens da área a ser irradiada. Estas imagens são normalmente de TC, podendo também ser de RM, na mesma posição em que o doente realizará o tratamento. Posteriormente, as imagens são transferidas para o computador, que irá realizar os cálculos dosimétricos. De seguida, realizamos a especificação da prescrição em termos de restrições de dose/volume; procedemos ao delineamento cuidadoso do volume alvo e dos órgãos de risco circundantes com o auxílio da TC. Ao finalizarmos o planeamento em 3D, com base nas imagens que adquirimos anteriormente, procedemos à otimização de dose e cálculo da mesma. Segue-se a parte da simulação, na qual o paciente é posicionado, e são feitas verificações de posicionamento. Procedese depois à imobilização do doente, para um posicionamento mais preciso. Após este processo verificamos todos os planos de IMRT usando o método do cálculo independente e computadorizamos o cálculo da distribuição de dose. Por último, procedemos à verificação da posição geométrica do feixe e do doente através da imagem portal e uma posterior aquisição desta antes de todos os tratamentos. São estas as fases chave de um tratamento, utilizando esta técnica. (11,23)

Smith et al., comparam a utilização dos campos tangenciais com três técnicas diferentes de IMRT e concluíram que a IMRT proporciona melhores índices de homogeneidade da distribuição de dose, menor percentagem de volume que recebe uma dose superior a 107%, menor dose nos órgãos de risco, mas maior tempo de tratamento. (24)

Rudat et al., concluíram que a IMRT reduz significativamente a dose no pulmão ipsilateral (até 21%) e no coração (até 20%) nos casos de mama esquerda, o que traz consequências significativas em termos de diminuição da toxicidade do tratamento. (25) Por outro lado, o *Radiation Oncology Management Decisions* não vê benefícios significativos da utilização da IMRT na patologia da mama, considerando a eficácia das técnicas convencionais e o maior custo a todos os níveis das técnicas mais sofisticadas. Desta forma, a implementação da IMRT na mama é ainda tema de controvérsia. (10)

Em relação aos sistemas de planeamento, em 3D-CRT, é o técnico que decide o número, dimensões, formas e contribuições dos campos, bem como as angulações da *gantry*, procedendo-se, no fim, à otimização do tratamento.

Por outro lado, o sistema de planeamento usado em IMRT é deveras diferente, utiliza-se um sistema de planeamento inverso onde são inicialmente definidos parâmetros como o volume-alvo máximo, órgãos de risco da área a irradiar, limites de dose e a sua distribuição. Posteriormente, o próprio sistema determina o tamanho, número e intensidade de cada feixe, que irá compor a distribuição da dose prescrita. Por fim, é realizada, pelo mesmo, a otimização do planeamento. (10,12)

Após a análise de ambas as técnicas 3D-CRT e IMRT é possível questionar sobre quais os prós e contras de ambas as técnicas (tabela 1). Cada vez mais na medicina atual se olha para o doente como uma abordagem holística, cada ser humano é único e portanto, planeia-se o seu tratamento de uma forma individual e personalizada, sendo necessário ter em consideração a relação custo - benefício associada a cada uma das técnicas.

Tabela 1. Diferenças entre as técnicas de 3D-CRT e IMRT.

	3D-CRT	IMRT
<i>Intensidade do Feixe</i>	Uniforme	Modulada
<i>Dose no volume alvo</i>	-	+
<i>Margens</i>	+	-
<i>Tempo de tratamento</i>	-	+ (± 20 min)
<i>Toxicidade</i>	+	-
<i>Dose nos tecidos sãos</i>	+	-
<i>Planeamento</i>	Convencional	Inverso
<i>Irradiação de estruturas</i>	Convexas	Convexas e côncavas

4. O papel da Radiobiologia aplicado à Radioterapia

A Radioterapia mais do que qualquer uma das outras modalidades de tratamento do cancro é em larga escala uma disciplina técnica e tem como objetivo esterilizar todas as células clonogénicas do tumor e evitar danos no tecido normal para além da sua capacidade de reparação (ganho terapêutico). (26)

Uma das razões para alterar os tratamentos de dose única para fracionado foi baseado na associação observada entre a atividade proliferativa de células e a suscetibilidade à lesão induzida por radiação. O efeito biológico num determinado volume de tratamento é consequência da dose total, do tempo total de tratamento e do número e dose de frações administradas. A possibilidade real de controlar um tumor com radioterapia, ou radiocurabilidade, depende de fatores que vão desde a sensibilidade intrínseca do tumor e do seu volume, até ao estado geral do doente, que faz variar a capacidade de recuperação dos tecidos normais. (27)

Ao longo da última década, vimos uma mudança na radiobiologia clássica, o que muitas vezes foi focado em fracionamento, no Modelo Linear Quadrático (MLQ) e na fenomenologia de reparação em termos de danos letais ou potencialmente letais. No entanto, o fracionamento continua a ser um importante assunto de núcleo para a aplicação da terapia de radiação, e o desenvolvimento do MLQ, em conjunto com a importância da elucidação de repovoamento, foi essencial para a compreensão de fracionamento, conduzindo a novos e melhores regimes de fracionamento, assim como a capacidade para prever a resposta do tecido normal e tumores a estes mesmos regimes, fora do fracionamento padrão. A exploração completa das diferenças na sensibilidade ao fracionamento entre tumor e tecido saudável que limita a dose, depende da compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes, e da competência de manipular de forma adequada a dose limite para tumores e tecidos normais. (28)

É de grande interesse ver uma mudança no desenvolvimento do conceito estabelecido de altos valores de α/β para os tumores e tecidos de resposta aguda, e os baixos valores α/β para tecidos de resposta tardia. Este 'dogma' já evoluiu para uma visão mais diferenciada, indicando que alguns tumores podem ter uma relação α/β menor do que tecidos normais circundantes, o que requer uma abordagem muito diferente para o desenho de programas de tratamento. Este novo conhecimento está agora a ser aplicado à conceção de regimes hipofracionados, que representa um desvio dramático da prática clínica nas últimas décadas. (26)

4.1. Mecanismos Radiobiológicos

Mecanismos moleculares são estudados a nível celular, pois o espaço extra celular nunca foi demonstrado como sendo alvo da radiação ionizante em oncologia, e mais especificamente e em contexto de Radioterapia com fracionamento *standard* ou hipofracionamento, a nível sub celular destaca-se o interior do núcleo onde se encontra o ADN (danos na membrana celular e organelos citoplasmáticos parecem ser apenas afetados por doses de radiação muito elevadas). (28)

Os mecanismos que levam aos danos letais ou potencialmente letais causados pela radiação são agrupados em 3 fases cronologicamente organizadas:

- Fase física: (muito curta, cerca de 10^{-18} s) fase de deposição de energia dos fótons sobre as orbitais dos átomos, excitando ou ionizando os seus eletrões.
- Fase química: (novamente muito curta, cerca de 10^{-13} s) quebra de ligações químicas devido à excitação ou ionização dos átomos. Estes podem causar danos no ADN de forma direta ou indireta (formação de radicais livres), podendo levar a danos biológicos.
- Fase biológica: (mais prolongada de segundos até anos) reação das células aos danos causados pela radiação. Danos no ADN podem ser reparados, porém alguns poderão ser irreparáveis, levando à morte celular. Esta ocorre maioritariamente na divisão celular, após a irradiação. As reações poderão ser precoces ou tardias. (26,29)

4.2. Os 5's R da Radioterapia e Fracionamento

O fracionamento em radioterapia foi iniciado a fim de poupar o tecido normal (por Reparação de danos subletais e Repopulação de células sobreviventes) e também para aumentar os danos causados ao tumor (por Reoxigenação de células hipóxicas e Redistribuição de células ao longo do ciclo celular). Juntamente com Radiossensibilidade os processos radiobiológicos acima nomeados representam a base de fracionamento em radioterapia no âmbito dos 5 R's da Radiobiologia (27):

- Reparação é a recuperação do dano subletal, para o qual as células normais são mais eficazes; a reparação é o mecanismo mais rápido, iniciando-se entre 15 a 30 minutos após a irradiação, ficando completo após 6 ou 8 horas; (26,29)
- Repopulação de células normais dos espaços deixados pelas que são aniquiladas. Diferentes tecidos apresentam diferentes respostas à radiação no que toca ao *timing* da repopulação. Os tecidos de resposta tardia não

- apresentam repopulação em tratamentos com duração até 6-7 semanas; (26,29)
- **Redistribuição**: ciclo celular divide-se em 4 fases: G_1 , S, G_2 e M. a relação da sensibilidade das células à radiação em função da fase do ciclo celular em que se encontram tem como objetivo o recrutamento de clones celulares tumorais para fases mais sensíveis do ciclo celular, ou seja, G_2 e M. Em tempos, este fenómeno foi estudado sem apresentar resultados conclusivos e promissores, talvez pelo facto das células tumorais serem tão heterogêneas em relação à sua cinética celular, motivo pelo qual este efeito será desprezado nos cálculos das doses radiobiológicas efetivas (BED); (26,29)
 - **Reoxigenação** das zonas tumorais hipóxicas, à medida que o volume do tumor é reduzido; a hipóxia local, um importante fator de resistência tumoral, porém se forem progressivamente reoxigenadas, devido ao aumento de oxigénio disponível após as células bem oxigenadas terem morrido. Isto restaura a radiosensibilidade no tumor; (26,29)
 - **Radiossensibilidade** é a suscetibilidade relativa das células, tecidos, órgãos ou organismos aos efeitos da radiação ionizante, ou seja, é a magnitude de resposta das estruturas biológicas provocada pelas radiações ionizantes. (26,29)

Reparação e repopulação determinam a resistência ao tecido entre duas frações, enquanto redistribuição e reoxigenação tornam o tecido mais sensível a uma dose subsequente. Estes quatro fatores modificam a resposta de um tecido a repetidas doses de radiação. Diferentes tecidos (normais e tumorais) têm comportamentos diferentes durante a Radioterapia. O principal fator responsável pela diferença é dado como sendo o quinto R, radiossensibilidade, pois a resposta à Radioterapia é influenciada pela sensibilidade do indivíduo. (27)

4.3. Reações Agudas (Precoces)

O primeiro efeito causado pela radiação é uma depleção das células estaminais e por consequência no número de células diferenciadas. Apenas quando o déficit de células diferenciadas se manifesta é que ocorre uma reação clínica. (27)

As reações observadas nas primeiras semanas após a irradiação definem-se reações agudas e ocorrem em tecidos que apresentam uma elevada taxa de divisão células (tecidos de resposta rápida). São reações temporárias uma vez que têm um elevado número de células estaminais, após a interrupção da exposição, ocorrendo uma

repopulação e migração por parte das células sobreviventes. Embora o período de latência, antes de se expressar o dano funcional é independente da dose e depende do volume das células funcionais, a taxa de recuperação é dependente da dose e é ditado pelo número de células estaminais sobreviventes.

Os efeitos agudos dependem da energia, da dose e do fracionamento. Ocorrem geralmente durante o tratamento entre a 2ª e a 3ª semana de tratamento no fracionamento convencional.

Exemplos: anorexia, náuseas, vômitos, fadiga, dores de garganta, diarreia, alterações da pigmentação da pele, alopecia, leucopenia, pressão intracraniana, mudanças no gosto e na produção de saliva, inflamação das mucosas (oral/vaginal), edema, hemorragia, eritema e descamação seca. (29)

4.4. Reações Tardias

As reações tardias ocorrem em tecidos com um número de células estaminais reduzido ou alterações do estroma, que podem resultar de efeitos agudos muito graves, e por isso estes efeitos não são recuperáveis. Efeitos que podem ocorrer ou não, são visíveis meses a anos após o tratamento terminar pelo que são avaliados em consulta de *follow-up*. A tolerância destes tecidos é um fator limitativo em Radioterapia. Exemplos: fibrose, atrofia, ulceração, lesões dos vasos (oclusão), necrose, segundos câncers, pneumonite radiogênica, esterilização permanente, aumento ou diminuição da pigmentação. (29)

Tecidos de resposta tardia, portanto com um período de latência antes que o dano funcional, causado por radiação, seja manifestado e sua extensão é dependente da dose.

4.5. Resposta Tumoral à Radiação

A radiação afeta os tumores debaixo de determinadas condições clínicas e experimentais que podem ser medidas por diferentes parâmetros, nomeadamente o controlo tumoral local (LTC), o crescimento tumoral e a regressão tumoral.

O LTC é o objetivo principal em Radioterapia curativa. Este é um dos pontos fulcrais na maioria dos estudos experimentais e investigações clínicas. Um tumor diz-se controlado localmente quando todas as suas células clonogénicas estiverem inativadas. A probabilidade de alcançar LTC é dependente da dose de irradiação e diretamente proporcional ao número de células clonogénicas. Regressão tumoral é um ponto não muito específico para analisar com a resposta à radiação. O crescimento tumoral depende da dose, porém por limitações metodológicas torna-se difícil ou impossível estimar com precisão a morte celular. (26)

4.5.1. Crescimento Tumoral

O crescimento tumoral determina o curso clínico da doença maligna (primária ou metastática). Crescimento tumoral resulta de uma perturbação na homeostasia de um tecido, provocado pelas capacidades funcionais adquiridas durante a génese das células tumorais. Esses recursos adquiridos, tais como a autossuficiência de sinais de crescimento, a insensibilidade aos sinais de anti crescimento, o ilimitado potencial proliferativo, fuga à apoptose e angiogénese sustentada. A velocidade de crescimento, ou a taxa de crescimento, varia consideravelmente entre os diferentes tumores, devido às diferenças na proliferação de células e perda de células.

A avaliação do efeito da radiação, num determinado tumor, resulta do conhecimento do volume de células em estudo e dos subsequentes ciclos de divisões celulares. Este volume não sendo constante, cresce de forma exponencial para tumores não sujeitos a tratamentos, que pode ser expresso pela equação 1:

$$V = V_0 \cdot e^{\frac{t \cdot \ln 2}{VDT}} \quad (1)$$

Onde V_0 , é o volume inicial, t o tempo após a medida inicial e VDT o tempo que um tumor demora a duplicar o seu volume. (26) **O VDT é de 82 dias.** (27)

4.5.2. Tempo Potencial de Duplicação (T_{pot})

O T_{pot} corresponde ao tempo potencial de duplicação do volume sem perda celular e pode ser determinado através da seguinte expressão:

$$T_{pot} = \frac{TC}{GF} \quad (2)$$

Rew et al., produziram medidas diretas da proliferação celular em tumores de mama que ditam uma taxa de crescimento lento, com um tempo potencial duplo (T_{pot}) entre 8,2 e 12,5 dias, ou seja em média de 10,4 dias. Assim, sugerem que as propriedades clínicas e radiobiológicas de células tumorais de mama segue uma proliferação dependente da idade, ou seja, uma relação α/β similar aos tecidos saudáveis, indicado para hipofracionamento e fracionamento acelerados. (30)

As medidas do T_{pot} do volume tumoral, para células de cancro de mama indicam uma grande variação (44-295 dias), sugerindo padrões da cinética tumoral muito diferentes no pré-tratamento. O T_{pot} depende da idade, e por isso este é menor para mulheres com

menos de 50 anos. Concluem que o hipofracionamento acelerado seria portanto, uma opção de tratamento adequada para essa categoria de doentes. (31)

Desde os primórdios da utilização da radiação em medicina, sabe-se que os tumores de maior volume são mais difíceis de curar do que tumores de volumes menores, devido a alguns fatores tais como:

- O tamanho do tumor ser proporcional ao número de células clonogénicas a eliminar, logo maior volume, maior número de células, maior insucesso no controlo local.
- A hipoxia ser maior em tumores de maior volume, afetando o objetivo da Radioterapia.
- Maiores volumes implica irradiar um maior volume de tecidos normais, sendo limitativo da dose que se pode administrar e consequentemente o efeito final.

Assumindo uma relação linear entre o número de células clonogénicas e o volume tumoral, e tomando como iguais para todas as células os parâmetros; densidade, níveis de hipóxia, radiosensibilidade, a relação entre o TCP e o volume do tumor pode ser descrito por:

$$TCP_2 = TCP_1^{V_{rel}} \quad (3)$$

Onde TCP_1 representa a TCP de referência quando o volume tumoral relativo (V_{rel}) é igual a 1. Por exemplo, para um tumor com o dobro do volume de referência obtemos o seguinte:

$$V_{rel} = \frac{1}{2} \quad (4)$$

$$TCP_2 = TCP_1^{0,5} = \sqrt{TCP_1} \quad (5)$$

Concluindo, a probabilidade de controlo local diminui exponencialmente. Contudo, esta relação não é tão visível na prática, pois esta relação descrita por este modelo, entre o volume tumoral, o número de células clonogénicas, radiosensibilidade, homogeneidade da densidade e oxigenação não se confirma. (26)

4.5.3. Relação Dose-Resposta

A relação entre uma dada dose absorvida e a resposta biológica resultante, não tem um limite claro de tolerância. Na prática clínica existe uma ampla gama de doses em que o risco de uma reação específica de radiação aumenta de 0 para 100%, em relação ao aumento de dose, a isto chamamos uma relação dose-resposta.

As relações de dose-resposta para o controlo do tumor e a incidência de efeitos específicos de tecido normal após a radioterapia são de óbvia importância na otimização de prescrições de radioterapia, pois são a base de mais considerações teóricas, exemplo: na influência da incerteza no planeamento e administração do tratamento, ou na conceção dos ensaios clínicos com uma lógica radiobiológica.

Diversas funções matemáticas foram utilizadas para modelar a relação entre a dose e a TCP ou NTCP. Dosimetria e heterogeneidades biológicas irão afetar ambas as estimativas dos parâmetros e provavelmente também a forma da curva dose-resposta. Na literatura da Radioterapia e Radiobiologia não existe um consenso sobre a escolha do modelo, embora possa haver uma tendência para usar o modelo de *Poisson*. (32)

4.5.4. Probabilidade de Controlo Tumoral (TCP)

TCP é a probabilidade de zero células sobreviventes no tumor de interesse. Este é o termo de ordem 0, no modelo de *Poisson* e m indica o número de danos mortais que a radiação pode causar por cada célula (exemplo se $m = 1$, então SF – *surviving fraction*, será 37%). A partir daqui podemos calcular:

$$SF = e^{-m} \Leftrightarrow TCP = e^{-N} = e^{-N_0 \cdot SF} \quad (6)$$

Onde N é o número total de células sobreviventes, que se obtém multiplicando o número inicial de células antes da irradiação (N_0) pela SF. A probabilidade de controlo tumoral

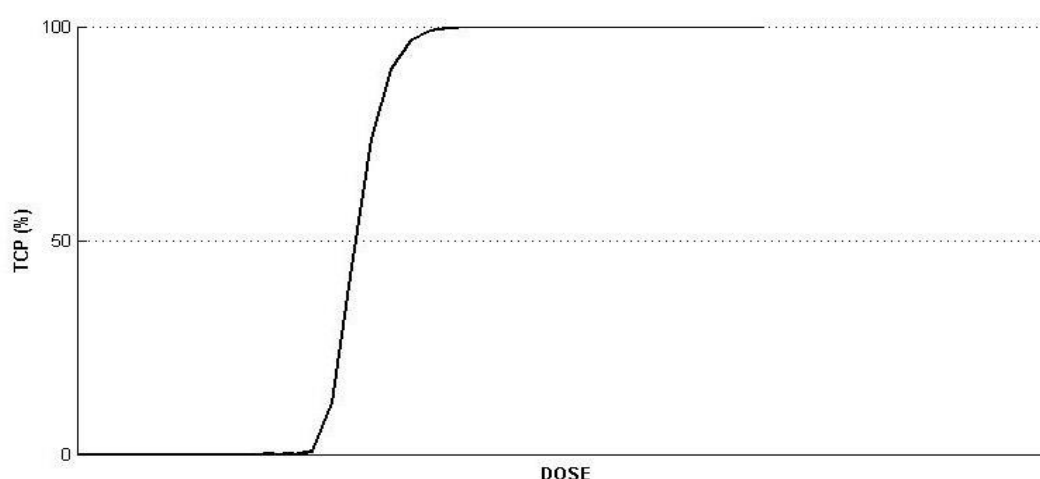


Figura 3. Curva sigmóide da relação entre a Probabilidade de Controlo Tumoral (%) em função da Dose. Tendo como valor de α/β standard para tumores de 10 Gy, e uma dose por fração standard de 2 Gy.

é 100% quando o número de células sobreviventes for igual a zero, isto ocorre quando a fração sobrevivente for zero. O que só é possível quando m tende para infinito. (26,33)

4.5.5. Caracterização das Curvas Dose-Resposta

As curvas de dose-resposta têm uma curva na forma sigmóide (“S”), pois seguem o modelo radiobiológico de *Lyman-Kutcher-Burman* (LKB) (34), que descrevem a resposta através de 3 parâmetros essenciais para a construção de uma curva dose-resposta, a sua localização na gama das doses, a sua inclinação e o volume em estudo:

- TCD₅₀ – localização na gama das doses

Para analisar o controlo tumoral são irradiados vários tumores, com vários níveis de dose. Para cada nível calcula-se as taxas de controlo tumoral, fazendo a razão entre os tumores recidivados e os não recidivados, determinando pontos suficientes para desenhar a curva. O valor de TCD₅₀ corresponde à dose homogênea no órgão que leva a que 50% dos pacientes experienciem a toxicidade definida aos 5 anos e é por vezes referido como a análise do controlo tumoral local. As vantagens são por exemplo a sua dependência da inativação das células clonogénicas. Os valores de TCD₅₀ pode ser facilmente obtidos para comparações com outros modelos tumorais, ou diferentes tratamentos e para modelação radiológica. Este parâmetro possibilita colocar a curva de dose-resposta no espectro de dose. (26)

- γ e m: grau de inclinação da curva de dose-resposta

Para descrever completamente a curva é necessário definir a inclinação da curva de dose-resposta, e para isso o parâmetro γ que define a variação na resposta (ΔP) quando existe uma pequena variação na dose (ΔD , geralmente utiliza-se variações de 1%) em relação à dose em estudo, D , e pode ser escrita da seguinte forma:

$$\begin{aligned}\gamma &\approx \frac{P(D + \Delta D) - P(D)}{\frac{\Delta D}{D}} \times 100 \% \\ &= D \times \frac{P(D + \Delta D) - P(D)}{\Delta D} = D \times \frac{\Delta P}{\Delta D}\end{aligned}\quad (7)$$

O segundo termo da equação é reconhecido como a diferença do quociente, onde em limite, ΔD tende para zero, o que nos leva à forma simplificada:

$$\gamma = D \times P'(D) \quad (8)$$

onde $P'(D)$ é a derivada de $P(D)$ em função da dose. Assim, permiti-nos chegar a uma relação aproximada.

$$\gamma_D = D \cdot \frac{\Delta P}{\Delta D} \quad (9)$$

Tendo a curva uma forma sigmóide, as variações no início e no final da curva não apresentam grandes variações na resposta, e quanto mais centrada for a variação verifica-se o inverso, ou seja, uma pequena variação na dose pode provocar uma grande variação na resposta. Na figura seguinte temos representado o γ que revela a inclinação onde a curva é mais acentuada, ou seja, a dose que provoca uma resposta em 37% dos casos.

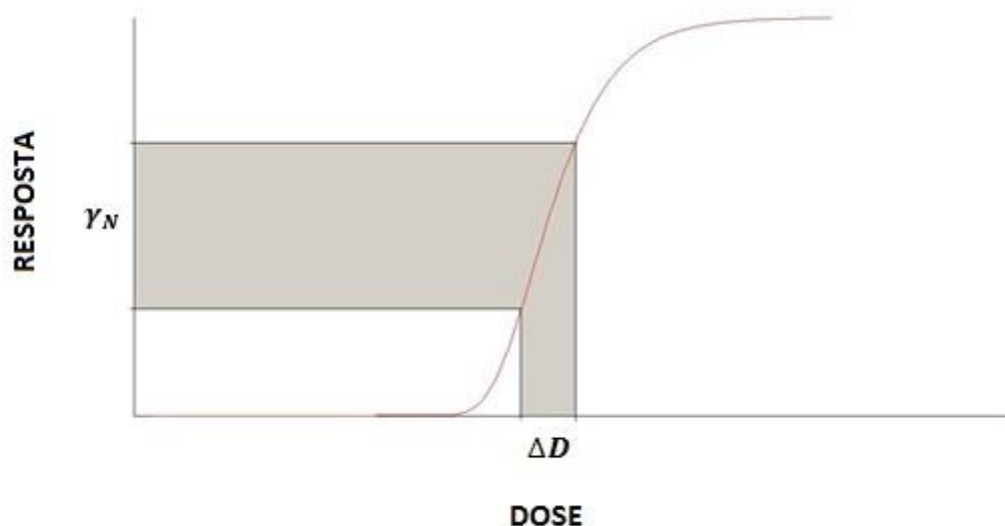


Figura 4. Interpretação geométrica da Resposta do tecido à dose. Um pequeno incremento na dose, origina uma grande variação na resposta na zona central da curva.

Esta relação é muito útil em cálculos práticos. Um exemplo é o aumento da dose de um esquema de fracionamento de 64 para 66 Gy, com uma dose por fração de 2 Gy, o que corresponde a 3,1 % de aumento na dose. Assumindo que o valor de γ é 1,8 %, então conduz a uma melhoria do valor estimado do controlo local de 5,6 % ($1,8 \times 3,1 = 5,6$). Existem duas formas de influenciar a variação da resposta, pois podemos aumentar a dose fazendo variar o número de frações e mantendo a dose por fração, ou então aumentando a dose por fração mantendo o mesmo número de fração. A relação entre estas duas formas, a respeito da variação das reações (respostas) pode ser calculada da seguinte forma:

$$\gamma_N = \gamma_d \cdot \frac{\alpha/\beta + 2 \times d}{\alpha/\beta + d} \quad (10)$$

Sendo γ_N a variação para quando se aumenta a dose mantendo o número de fração e γ_d corresponde para uma variação do aumento de dose mantendo a dose por fração, o parâmetro α/β representa a radiosensibilidade celular e d a dose por fração.

É possível interpretar, analisando a fórmula, que se α/β e d são constantes positivas, γ_N é sempre maior do que γ_d , logo se aumentarmos a dose total por aumento da dose de fração obtemos uma maior variação na resposta – *double trouble*. (26)

- n: volume do órgão que está a ser avaliado

Estes parâmetros são convertidos para uma dose equivalente uniformemente generalizada – **EUD**, que quando administrada no órgão de forma uniforme, conduz à mesma probabilidade de complicação como a atual distribuição de dose.

$$EUD = \left[\sum_i v_i (D_i)^{\frac{1}{n}} \right]^n \quad (11)$$

Onde v_i é um infinitésimo do sub volume de um órgão irradiado com uma dose D_i num DVH diferencial; se $n = 1$, o órgão tem uma estrutura paralela com uma forte dependência do volume sobre a taxa de complicação tardia e EUD é a dose média; se $n = 0$, o órgão classifica-se em série sem dependência no volume sobre a taxa de complicação tardia e o valor de EUD tende a ser a dose máxima. (34,35)

4.5.6. Probabilidade de Complicações dos Tecidos Normais (NTCP)

A possibilidade de calcular a probabilidade de se desenvolver uma complicação, segue os mesmos princípios já descritos anteriormente pela curva de dose TCP. Esta função de dose absorvida (D) num volume parcial do órgão (V):

$$NTCP(D, V) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \times \int_{-\infty}^{u(D, V)} e^{\left(-\frac{1}{2}x^2\right)} dx \quad (12)$$

Onde a dependência da dose e do volume encontra-se no limite superior do integral:

$$u(D, V) = \frac{D - D_{50}(V)}{m \times D_{50}(V)} \quad (13)$$

A dependência do volume no termo D_{50} assume-se que segue a relação:

$$D_{50}(V) = \frac{D_{50}(1)}{V^n} \quad (14)$$

Uma inspeção mais próxima destas três equações mostra que existem duas variáveis independentes, D e V , e três parâmetros do modelo, m , $D_{50}(1)$ e n .

$D_{50}(1)$ representa a dose total uniforme que produz uma incidência de 50% do parâmetro específico se todo o órgão receber esta dose. O expoente do volume, n , é sempre entre 0 e 1 e quanto mais próximo da unidade for, mais pronunciado é o efeito de volume. O terceiro parâmetro, m , está inversamente relacionado com o grau de inclinação da curva dose-resposta (isto é, menores valores de m correspondem às curvas de dose-resposta mais íngremes).

O modelo de LKB só se utiliza nos volumes fracionados que receberam doses uniformes, o que na prática raramente se aplica. A forma mais comum de síntese sobre uma distribuição de dose não uniforme num órgão é o HDV. De modo a estimar a partir de um HDV a NTCP, para tal é necessário reduzir o HDV, usando o modelo LKB, num único ponto no espaço de dose-volume. (26)

Num ambiente de radioterapia moderna, estes potenciais modelos radiobiológicos desempenham um papel essencial de modelagem de NTCP, podendo ajudar a identificar o melhor plano que minimize os efeitos secundários para pacientes individuais. (36)

Reações precoces e tardias mostram diferentes padrões de resposta à Radioterapia fracionada, que se refletem em diferenças na razão α/β do modelo quadrático linear. A relação dose-resposta para os tecidos de resposta tardia é mais curva do que para os tecidos que de resposta rápida, uma vez que a relação α/β para reação tardia é menor (o parâmetro β tem maior influência em doses menores) do que α/β para tecidos com resposta precoce. (27)

4.6. Valor α/β

A razão α/β é uma forma de expressar a sensibilidade de tumores e tecido normal circundante a alterações na dimensão da fração, é portanto uma medida da sensibilidade relativa ao tamanho da fração de um tipo de tecido ou célula em particular. (37)

O parâmetro α representa o declive da curva de sobrevivência celular à radiação e a unidade que é usada é o Gy^{-1} , enquanto que β mede-se em Gy^{-2} e reflete a curvatura apresentada.

Assim, a razão α/β é medida em unidades de Gy e apresenta valores mais elevados para tecidos de resposta rápida (como tumores), com valores de α/β entre 5 e 25 Gy, do que para tecidos de resposta tardia com valores entre 1 e 5 Gy.

No entanto, existem exceções como são os casos dos adenocarcinomas de próstata e mama, com valores de α/β aproximados de 1,5 e 4 Gy, respetivamente. (27)

Quando se aumenta a dose por fração acima do nível de referência dos 2 Gy, a dose isoefetiva diminui mais rapidamente para os tecidos de resposta tardia em comparação aos tecidos de resposta aguda.

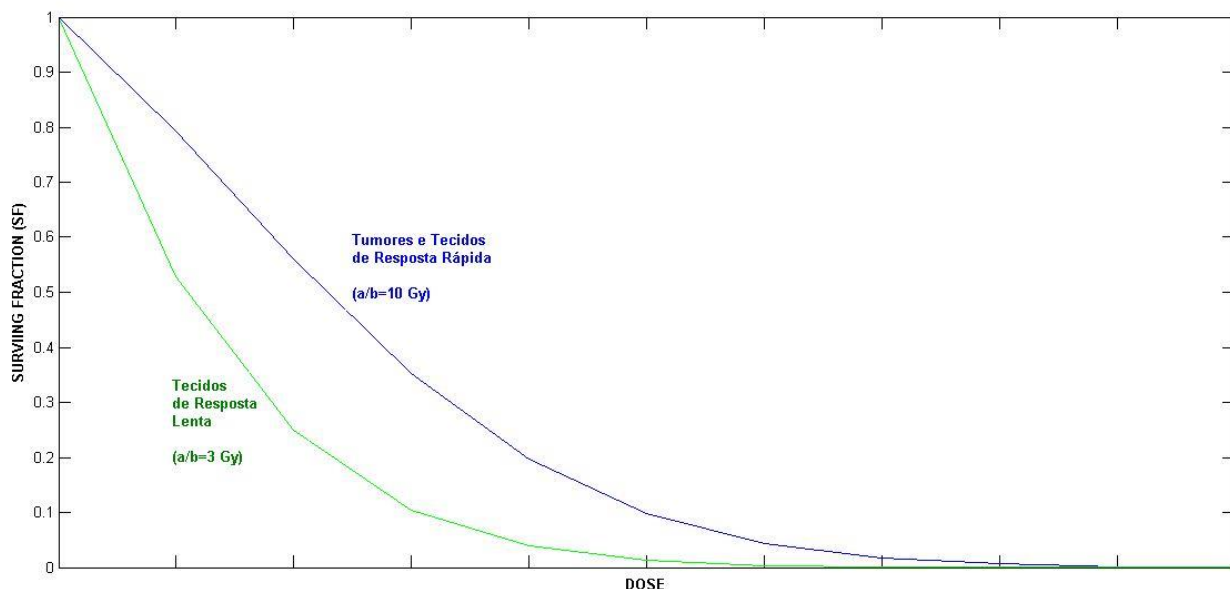


Figura 5. Sensibilidade do fracionamento na resposta dos tecidos rápidos ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$) versus os tecidos lentos $\alpha/\beta = 3\text{Gy}$.

Similarmente, quando a dose por fração é reduzida abaixo da dose de referência, a dose isoefetiva aumenta mais rapidamente para os tecidos de resposta aguda do que para os de resposta tardia. A resposta tardia dos tecidos é mais sensível a uma modificação na dose por fração e reflete-se num maior declive da curva de sobrevivência das células alvo. (26)

Duchesne et al., assumiram que a relação α/β de uma população de células é determinada pela sua distribuição de idade, e por conseguinte, enquanto os tecidos com elevada proliferação têm uma relação α/β elevada, tecidos com proliferação lenta e uma grande população de células quiescentes têm um baixo α/β . (38)

O tempo total de tratamento curto (5-10 dias) e frações maiores de 3 Gy administradas através de esquemas descritos pelo ensaio RTOG-0413 pode lançar alguma luz sobre a eficácia da radioterapia hipofracionada acelerada para estadios iniciais de mama. (39) O estudo feito por *Owen et al.*, e o estudo desenvolvido por *Yarnold et al.*, testaram vários esquemas de fracionamento e foi controlado por um tempo total de tratamento, projetado para gerar estimativas da relação α/β para efeitos tardios da radiação sobre a aparência da mama e endurecimento. A relação α/β para qualquer alteração na aparência da mama foi de 3,6Gy. A percentagem estimada de doentes sem evidências moderadas ou intensas de endurecimento da mama em 5 anos foi de 76,9% para 50Gy, 64,4% para 42,9Gy, e de 84% para 39Gy. O estudo confirmou relatos anteriores de que a relação α/β para o tecido mole é 3-3,5Gy, e também forneceu evidências de que a relação α/β para o cancro de mama é baixa, com uma estimativa de 4Gy, o que implica que os regimes hipofracionados talvez sejam mais eficazes para o controlo local tumoral, em comparação com o fracionamento convencional, concluindo que frações maiores podem ser administradas de forma segura para uma melhor razão terapêutica limitativa da dose. (40,41)

Os valores de α/β para os efeitos adversos referidos no estudo FAST estão em concordância com os resultados do estudo START, embora a sensibilidade ao fracionamento pode ser ligeiramente superior, devido a um valor de α/β inferior (2-3Gy). Os autores afirmam ser improvável o *follow-up* gerar eventos suficientes de mortes e metástases, para fornecer alguma estimativa do valor de α/β para o controlo tumoral, sendo ainda cedo para determinar a sua relação com o fracionamento, contudo os dados corroboram que o valor provável de α/β seja inferior a 10 Gy. (42)

A dose biologicamente eficaz (BED) irá refletir mais adequadamente a sensibilidade relativamente elevada de fracionamento de tumores da mama, um facto que tornaria o uso de uma relação BED-resposta clinicamente mais relevante do que uma simples dose-resposta. (43)

Em conclusão, é importante reconhecer que a relação α/β não é constante e o seu valor é específico para o tecido em estudo.

4.7. Modelo Linear Quadrático (MLQ)

Como já foi referido, os efeitos da Radioterapia causados pela radiação dependem de vários fatores como a distribuição de dose, o volume de tecido irradiado, a taxa de dose, o fracionamento ou a duração total do tratamento, e não apenas da dose total física. A relação destes parâmetros com o seu efeito representa-se de várias formas e diferente importância, tornando a previsão dos efeitos, um processo complexo.

Este modelo pode ser utilizado para descrever a relação entre a dose isoefetiva total e a dose por fração em radioterapia fracionada. (26) A equação mais utilizada é a linear quadrática que prevê o efeito da radiação por assumir um duplo mecanismo de morte celular, representando os danos não reparáveis (α) e os danos reparáveis (β). (44) Este modelo matemático padrão usado na avaliação dos efeitos radiobiológicos, com a sua natureza curvilínea de curvas dose-resposta sobre o *log* da sobrevivência celular (SF), depende de uma dose por fração (d), tornou-se a ferramenta de base dos efeitos dose-tempo: (45)

$$SF = e^{-\alpha d - \beta d^2} \quad (15)$$

Como dito anteriormente esta fórmula aparece devido aos danos letais e subletais (figura anterior). Os primeiros onde a célula é incapaz de recuperar, levando à sua morte, são representados pela expressão:

$$SF = e^{-\alpha d} \quad (16)$$

Os danos subletais, aqueles que é possível haver uma recuperação, mas cuja acumulação dos mesmos leva à morte celular, é representado por:

$$SF = e^{-\beta d^2} \quad (17)$$

Se a proporção destes parâmetros for igual e sendo a razão entre eles uma medida para a sensibilidade do fracionamento de tecidos diferentes:

$$e^{-\alpha d} = e^{-\beta d^2} \Leftrightarrow \alpha d = \beta d^2 \Leftrightarrow d = \alpha/\beta \quad (18)$$

A relação entre a dose total e a dose por fração para a resposta precoce do tumor e dos tecidos, assim como a resposta tardia dos tecidos, fornece as informações necessárias básicas para otimizar o tratamento de Radioterapia. A dose total efetiva aumenta mais rapidamente com a diminuição da dose por fração para efeitos tardios do que para efeitos precoces. Um efeito (*endpoint*) é um evento específico que pode não ocorrer num determinado momento após a irradiação. Este tecido pode estar relacionado com o tumor (exemplo TCP), ou com os tecidos normais (exemplo, probabilidade de desenvolver fibrose). Estes efeitos podem aumentar em termos de gravidade ou incidência. (26)

O efeito (E) representa a redução na sobrevivência das células (em escala logarítmica) sendo equivalente à tolerância do tecido:

$$\alpha d + \beta d^2 = -\ln(SF) \quad (19)$$

O efeito – E de n frações pode ser expresso como:

$$\begin{aligned} E &= -n \times \ln(SF) = n \times (\alpha d + \beta d^2) \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow E = \alpha D + \beta dD \end{aligned} \quad (20)$$

Onde a dose total de radiação é dada por $D = n.d$, podendo tomar várias formas, conforme for mais conveniente. (46) Neste caso, que mudança na dose total seria necessária quando mudamos a dose por fração? Para um certo bioefeito num tecido, tomamos os valores de α e E como constantes.

$$\frac{E}{\alpha} = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (21)$$

BED relaciona-se com o logaritmo da fração de células sobreviventes após a irradiação e é calculada pela multiplicação da dose física total por um fator adimensional – Relative Effectiveness (RE), que depende de fatores do fracionamento e do tipo de tecido:

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \quad (22)$$

Dois tecidos diferentes, mas adjacentes, recebendo a mesma dose física total e aplicando o mesmo fracionamento, apresentam diferentes BED, pois esses dois tecidos têm diferentes fatores radiobiológicos, nomeadamente a razão α/β . (47)

$$BED = D \times RE \quad (23)$$

BED – Dose Biológica Efetiva, é uma medida do efeito (E) de um esquema de fracionamento, que quando dividido por α tem unidade de dose, sendo expresso em Gray. BED é a dose total teórica que seria necessária para produzir o bioefeito (E). (26) Este modelo tem uma gama limitada de aplicabilidade, extrapolações fora da faixa de dados disponíveis (1-6 Gy), deve ser apenas realizado com extremo cuidado. Usando valores apropriados de α e β , enfatiza a diferença entre os tecidos de resposta precoce

e tardia, porém nunca é possível coincidir dois esquemas de fracionamento de forma equivalente para ambos.

Uma das desvantagens deste modelo deve-se às heterogeneidades biológicas nos tecidos e na distribuição de dose, sendo que assim os parâmetros não são idênticos a todas as células. Estes inconvenientes são compensados pelo facto de este modelo ser relativamente simples, onde todos os parâmetros parecem ter uma interpretação mecanicista ou biológica. (26,33)

Devido a estas incertezas existentes, é recomendado a sua prática apenas como apoio à decisão clínica, e nunca como principal impulsionador da alteração de um tratamento. (29)

4.8. Equivalência entre Tratamentos

Os valores da razão α/β devem ser escolhidos cuidadosamente e sempre conservados ao efetuar cálculos, envolvendo mudança de dose por fração. Um aumento na dose por fração em relação à dose de referência é denominado de Hipofracionamento (HF), e uma diminuição na dose designa-se Hiperfracionamento (estes termos podem parecer contraditórios mas indica que HF envolve menos frações de dose e Hiperfracionamento envolve mais frações no total do tratamento). (26)

Um determinado tratamento está associado a um determinado padrão de efeitos biológicos, quer no tumor quer nos tecidos saudáveis. Para um tratamento ser equivalente a outro, num determinado efeito (exemplo TCP), é essencial observar-se o mesmo resultado.

A abordagem pelo MLQ leva a várias fórmulas para o cálculo das relações isoefetivas para Radioterapia, procurando descrever uma série de esquemas de fracionamento que são isoefetivos. O método mais simples será comparar a eficácia de diferentes fracionamentos que consistem em doses totais e doses por fração, convertendo num fracionamento que seja equivalente ao fracionamento de referência, dando o mesmo efeito biológico. Para isso, podemos calcular as consequências biológicas da irradiação para cada tecido individualmente usando, o valor do BED ou a dose equivalente para determinado fracionamento. Se pretendemos calcular qual a dose equivalente para compensar uma alteração na dose por fração pode usar-se a equação:

$$BED = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (24)$$

Este modelo é válido para qualquer tratamento, desde que as doses sejam administradas num curto espaço de tempo e desde que o intervalo entre as frações seja

suficientemente grande (mínimo 6 horas) para permitir a reparação completa dos danos subletais. Para que 2 fracionamentos sejam equivalentes o seu valor BED tem de ser igual, ou seja, podemos obter a seguinte equação:

$$D_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = D_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right) \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow D_2 = D_1 \frac{\alpha/\beta + d_1}{\alpha/\beta + d_2} \quad (25)$$

Esta equação é nos dias de hoje mundialmente aceite, pois foi provado que os seus resultados permitem calcular eficientemente os efeitos clínicos. Quando se comparam dois fracionamentos através do BED, é recomendado a comparação através da dose de referência de 2 Gy por fração, uma vez que este já foi amplamente usado e explorado pela comunidade científica, levando a uma interpretação mais direta dos resultados.

$$EQD_2 = D_1 \frac{\alpha/\beta + d_1}{\alpha/\beta + 2} \quad (26)$$

A proporção α/β é uma característica de um *endpoint* de interesse. O cálculo da dose equivalente efetiva (EQD_2) começa com a sua identificação, exemplo controlo tumoral, ou um efeito secundário do tecido normal.

5. Hipofracionamento (HF)

Este é o uso de doses por fração superiores a 2 Gy, onde o número total de frações é reduzido. A expectativa radiobiológica é que hipofracionamento irá reduzir a taxa terapêutica entre tumores e resposta tardia dos tecidos normais. Esta expectativa depende da relação α/β para o controlo tumoral ser consideravelmente mais elevada do que para a resposta tardia dos tecidos normais, nestes casos HF pode ser equivalente ou ainda melhor do que o fracionamento convencional. Hipofracionamento moderado com doses por fração até aproximadamente 3.5 Gy é usualmente utilizado para a terapia curativa em muitos centros em todo o mundo. Para reduzir o risco de danos tardios do tecido normal os esquemas de doses totais são ligeiramente mais baixos do que os aplicados para fracionamento convencional. (26)

Modelos radiobiológicos sugerem que uma dose diária maior (HF) dada durante um tempo mais curto (esquema de fracionamento acelerado) pode ser tão ou mais eficaz. Este regime pode também ser mais conveniente para o paciente e com menor uso de recursos em comparação com o esquema de fracionamento padrão. (48)

Hipofracionamento foi testado em vários ensaios clínicos randomizados no mundo e agora é considerada a escolha padrão no Reino Unido, como pode ser visto na tabela 2. (7,8,40–43,48–53)

O estudo de *Whelan et al.*, um estudo randomizado que compara o fracionamento padrão de 50 Gy em 25 frações durante 33 dias, *versus* um esquema hipofracionado de 42,5Gy em 16 frações durante 22 dias. A diferença entre os dois fracionamentos obtidos usando $\alpha/\beta = 10\text{Gy}$, $\alpha = 0,3 \text{ Gy}^{-1}$ e $T_{\text{pot}} = 15$ dias, relataram resultados equivalentes (em relação ao controlo, sobrevivência e efeitos após irradiação local) para as mulheres com cancro de mama de estadio inicial, sem nódulos positivos. (48)

O estudo *START Trial Management Group* (52) foi concebido para determinar o fracionamento ideal para a Radioterapia do cancro da mama. Dividido em duas vertentes (START A e START B) obtiveram resultados semelhantes aos de *Owen et al.* (40) e *Yarnold et al.* (41). No estudo START A compararam diferentes esquemas de fracionamento em relação ao mesmo período de tempo (35 dias). Os resultados deste ensaio determinaram a relação α/β para células do cancro da mama. No START B equipararam dois regimes de fracionamento com diferentes tempos de tratamento. A taxa de controlo local tumoral aos 5 anos usando esquema hipofracionado foi comparado com o grupo convencional, e concluíram que não há diferenças estatísticas entre os esquemas de fracionamento, consistente com a hipótese de que o cancro de mama é tao sensível ao fracionamento tal como os tecidos normais circundantes.

No estudo START A, mostraram que 41,6 Gy em 13 frações ou 39 Gy em 13 frações são semelhantes ao regime padrão em termos de controlo loco-regional do tumor e efeitos tardios de tecido normal, um resultado consistente com o resultado de START B, que apresentaram que um fracionamento de radiação de 40 Gy em 15 frações também oferece resultados equivalentes em relação ao padrão. (51–53) Este estudo confirma os resultados dados pelo estudo de *Whelan et al.*, onde a avaliação de cosmética na mama num período de acompanhamento médio de mais de 10 anos foi equivalente em ambas as vertentes de tratamento. Foi amplamente confirmado que um regime de 13-16 frações administradas durante 3-4 semanas é tão seguro e eficaz quanto o regime convencional (50 Gy em 25 frações). (48)

Tabela 2. Estudos baseados em Hipofracionamento/Convencional sem Boost em 3D-CRT

Artigo	Amostra	Fracionamento (Gy/n frações)	Follow-up (anos)	RL no follow-up (%)	CO* aos 5 anos (%)
Holli et al., 2001 (8)	72	50/25#	6,7	7,5	-
Fisher et al., 2002 (7)	570	50/25#	20	13,8	-
Olivotto et al., 1996 (49)	186	44/15#	5	6	89
Yamada et al., 1999 (43)	183	40/15#	5	12	-
Shelley et al., 2000 (50)	294	40/16#	5	3,5	77
Whelan et al., 2010 (48)	612	50/25#	10	6,7	71
	622	42,5/16#		6,2	70
Yarnold et al., 2005 (41)	1410	50/25#	10	12,1	47
Owen et al., 2006 (40)		42,9/13		9,1	42
		39/13#		14,8	72,3
UK Trial START A, 2013 (51,52)	2236	50/25#	9,3	7,4	59
		41,6/13#		6,3	59
		39/13#		8,8	77
UK Trial START B, 2013 (52,53)	2215	50/25#	9,9	5,5	57
		40/15#		4,3	64
UK FAST Trial, 2011 (42)	301	50/25#	3,1	-	90
	305	30/5#			83
	302	28,5/5#			89

Legenda: RL = recorrência local, CO* = resultados cosméticos bons ou excelentes

As taxas de recidiva local do tumor e os efeitos adversos tardios de 40 Gy em 15 frações eram comparáveis com o esquema padrão de 50 Gy em 25 frações. Em ambos os ensaios foram autorizados a quimioterapia adjuvante e tamoxifeno na prática clínica, e um *boost* de 10 Gy era opcional. Em particular, aproximadamente 60% dos pacientes BCS teve um *boost* de 10 Gy em START A, e apenas 42% dos pacientes no START B. Os resultados a 5 e 10 anos, dos ensaios START teve um grande efeito sobre a prática de Radioterapia do cancro da mama, tanto no UK como em todo o mundo. (51–53)

Investigadores do Reino Unido iniciaram o estudo randomizado FAST, com o intuito de analisar esquemas de fracionamento com doses maiores por fração, comparando o esquema convencional com dois esquemas hipofracionados. O valor de α/β encontrado está de acordo com outros estudos nomeadamente o estudo START, porém a sensibilidade do fracionamento pode estar ligeiramente mais elevada, provavelmente devido ao tamanho das frações deste estudo (5-6Gy). Apesar de este estudo não ter sido projetado para testar o controlo tumoral local, em ambos os grupos hipofracionados foram registados 3 casos de recorrência local, num *follow-up* médio de 3 anos. Os próximos artigos deste estudo deverão ajudar a determinar os potenciais limites úteis de HF para irradiação total de mama. (42)

A maioria destes estudos, ainda tinha como valor para o α/β no controlo tumoral o valor *standard* para tumores de 10 Gy, todavia como já referido anteriormente, o valor da relação α/β para o controlo tumoral do cancro mama, aproxima-se ao de outros tumores como é o caso de próstata. Para aplicar a lógica radiobiológica do HF no cancro da mama reduz-se o tempo total de tratamento de 6 semanas para 3/4 semanas: quanto mais curto o tempo total de tratamento, menor será o potencial de repopulação de células tumorais, melhorando o controlo local. (46)

6. *Simultaneous Integrated Boost (SIB)*

Durante os últimos anos, um novo método de aumento de dose para o leito tumoral por um *boost* simultaneamente integrado (SIB – boost concomitante) foi proposto, diminuído ainda mais o período de tratamento total, que foi anteriormente demonstrado ser eficaz noutro tipo de patologias como cabeça e pescoço, pulmão e próstata. Em mama as evidências clínicas são cada vez mais promissoras das vantagens semelhantes desta técnica de SIB a outros tumores. (20)

A justificação é uma dose de reforço localizada na área de maior risco (leito tumoral) sem prolongar a duração do tratamento, portanto, não apenas proporcionando um melhor conforto ao paciente, mas também explorando a maior sensibilidade das células tumorais, ou seja, doses únicas maiores, o que tem sido postulado no modelo linear-quadrático. O mesmo modelo também prevê o aumento da capacidade de resposta de todas as estruturas normais que são relevantes para a evolução final de reações secundárias e, conseqüentemente, os resultados estéticos após a Radioterapia (por exemplo, pele, tecido subcutâneo, costelas). (54)

Com os desenvolvimentos em *software* de dosimetria, uma dose de *boost* integrado dentro de um outro volume da dose pode ser calculado. Disponibilidade de imagem guiada diariamente antes de cada sessão de Radioterapia permite reposicionamento preciso da mama e do volume *boost* dentro dele. (18)

Resumidamente, na técnica SIB, os planos dosimétricos da mama e do *boost* são combinados num único plano de tratamento integrado, isto é, os doentes são tratados com o mesmo plano ao longo de todo o curso do tratamento. (55) O uso desta técnica tem vantagens práticas (um reduzido número de frações) e, teoricamente, uma vantagem radiobiológica a respeito do controlo tumoral (maior dose por fração e uma redução do tempo total de tratamento). (56)

Ao longo dos tempos, SIB tem sido estudado usando diferentes técnicas (3D-CRT, IMRT, Tomoterapia), porém usar a razão α/β de 10 Gy para os tumores de mama pode ser um valor sobre estimado. Até à data, o número de grandes estudos descrevendo resultados de tratamento com IMRT-SIB é limitado, no entanto os resultados clínicos publicados até agora são promissores, representados na tabela 3. (17,19,55,57–68)

O planeamento inverso com a técnica de *boost* integrado, IMRT-SIB, resultou numa melhor conformidade do volume do *boost* planeado e a dose indesejada foi reduzida no restante volume da mama, quando comparado com o fracionamento sequencial de baixa dosagem, IMRT-SQ (planeado sequencialmente com 3-campo para o *boost*). (69) *Clark et al.*, relataram os resultados de um estudo randomizado de irradiação de toda a mama (40Gy em 16 frações diárias durante 22 dias), mais um *boost* para o local tumoral

(12,5 Gy em 5 frações diárias durante 7 dias). Dos 416 pacientes que receberam irradiação em toda a mama, num período de acompanhamento médio de 7,6 anos, o risco de recorrência local em pacientes irradiados foi de 11%. Resultado estético não foi relatado, mas nenhuma morbidade significativa em relação à radiação foi observada. (57)

No estudo feito por *McDonald et al*, compararam o mesmo esquema de fracionamento *standard* usando a técnica 3D-CRT com a técnica de IMRT. Relativamente aos efeitos tardios não foram relatados diferenças consideráveis entre os dois esquemas de fracionamento, assim como relativamente aos resultados cosméticos. O estudo supôs que uma diminuição na toxicidade tardia será paralela à diminuição encontrada da toxicidade aguda, conseguido com IMRT. Concluem que mais estudos devem ser feitos com IMRT, pois apesar da maior conformidade e quantidade de dose no alvo, o aumento da dose média em zonas não desejadas pode ter um efeito negativo a longo prazo. (61)

Banterm-Joppe et al., compararam a técnica 3D-CRT administrando de forma SQ ou SIB. Neste último, das 28 sessões de tratamento, apenas em 8 ou 10 destas, acrescentaram a dose ao leito tumoral, comprovando que com as duas fases de tratamento em simultâneo, obtém-se uma dosagem não tao excessiva nas áreas exteriores ao *boost*. Em conclusão, observaram que dos 41 casos de recorrência local aos 5 anos, 43% ocorreram na mama contra lateral. Este facto poderá ser consequência do uso do ratio α/β para controlo tumoral de 10 Gy, o que já foi mencionado anteriormente ser um valor sobrestimado. (62)

Atualmente, *Freedman et al.*, pertencem possivelmente ao único estudo a comparar Hipofracionamento, com *boost* integrado e com a técnica de IMRT, com mais anos registados de *follow-up*, considerando este ser uma boa alternativa aos fracionamentos convencionais de 6-7 semanas, com excelente controlo local aos 5 anos. (66)

Franco et al., usaram um α/β de 4 Gy para o controlo tumoral, obtiveram uma conversão do BED do fracionamento convencional para hipofracionado de 90 para 81 Gy no leito tumoral, respetivamente. Concluíram que devido a este ratio, hipofracionamento com uma dose maior por fração é tão ou mais eficaz, alcançando a mesma TCP, com uma taxa comparável de efeitos secundários e com um alargamento do índice terapêutico. (64)

Tabela 3. Estudos baseados em Hipofracionamento/Convencional com Boost nas técnicas de 3D-CRT e IMRT.

Artigo	Amostra	SQ/SIB	Fracionamento		Follow up (anos)	RL no follow up (%)	Obs.
			Dose total (Gy/n frações)	Dose por fração (Gy)			
3D –CRT							
Clark, et al., 1996 (57)	421	SQ	40/16# + 12,5/5#	2,5	7,6	15	-
Forrest et al., 1996 (58)	294	SQ	50 + 10 ou 15/ 20 ou 25#	2,5 ou 2	5,7	6,8	-
Veronesi et al., 1993 (68)	273	SQ	50/25# + 10/5#	2	3,3	0,3	-
Fyles et al., 2004 (59)	383	SQ	40/16# + 12,5/5#	2,5	5,6	7	Grade 3 – 33 %
Hughes et al., 2013 (60)	319	SQ	45/25# + 14/7#	1,8 + 2	10	7,3	OS – 67 %
McDonald et al., 2008 (61)	124	SQ	45-50,4 + 10-20/ 33 ou 35#	1,8 + 2	7,5	5	Grade 2-3 – 52 % OS – 91 %
Bantema-Joppe et al., 2011 e 2013 (55,62)	752	SIB	50,4/28# + 18,4-24/8 ou 10#	1,8 + 2,3 ou 2,4	5	6,9	OS – 93,3%
Alford et al., 2013 (19)	53	SIB	45 + 15/25#	1,8 + 2,2	1	1,9	CO* - 98%
Chadha et al., 2013 (63)	160	HF-SIB	40,5 + 4,5/15#	2,7 + 3	3,5	3	Grade 3-4 – 0% OS – 90%
IMRT							
McDonald et al., 2008 (61)	121	SQ	44-50,4 + 10-20/ 33 ou 35#	1,8-2	6,3	3	Grade 2-3 – 39 % OS – 91 %
Keller et al., 2012 (67)	946	SIB	46 + 14/ 23#	2 + 0,6	2,5	2,4	CO* - 83%
Freedman et al., 2007 e 2012 (65,66)	75	HF-SIB	45 + 11/ 20#	2,25 + 2,8	5	2,7	Metástases – 8%
Scorsetti et al., 2012 (17)	50	HF-SIB (VMAT)	40,5 + 7,5/15#	2,7 + 3,2	1	0	Grade 2-4 – 0% CO* – 100% $\alpha/\beta = 4\text{Gy}$
Franco et al., 2014 (64)	82	HF-SIB (Tomo)	45 + 5/ 20#	2,25 + 2,5	1	0	CO* - 91% $\alpha/\beta = 4\text{Gy}$

Legenda: SQ = sequencial, SIB = Boost integrado simultaneamente, RL = recorrência local, HF = Hipofracionamento, Tomo = Tomoterapia, VMAT = Volumetric Modulated Arc Therapy, OS = overall survival, CO* = resultados cosméticos bons ou excelentes. Obs. = Observações.

Recentemente, no estudo de *Hijal et al.*, investigaram SIB com Tomoterapia helicoidal e 3D-CRT em 13 doentes, com um fracionamento de 50,68 Gy para toda a mama e 64,4 Gy para o leito tumoral em 28 frações (2,3 Gy por fração do leito tumoral). Os resultados mostraram que ambas as combinações de tratamento demonstraram uma cobertura do alvo adequada e com baixa dose no coração, porém a técnica de Tomoterapia-SIB obteve menor dose indesejada do volume da mama. (70)

O estudo de *Scorsetti* e os seus colaboradores, beneficiaram de uma técnica muito eficiente e relativamente recente, como o VMAT, que permite a otimização simultânea das formas dos colimadores com a taxa de dose e a velocidade de rotação da *gantry*, mostrando melhorias na preservação dos órgãos de risco, tecidos saudáveis, melhor cobertura do alvo, menor tempo de *beam on* e menores unidades monitoras, em comparação com outra técnica de intensidade modulada. Um dos objetivos é obter um *follow-up* de 10 anos, por enquanto apenas com um ano de *follow-up* os resultados são promissores, revelando baixo grau de toxicidade e os resultados cosméticos foram considerados todos bons ou excelentes. (17)

Todos os estudos concluíram que existe uma grande necessidade de resultados a longo prazo que combine o hipofracionamento com a técnica de SIB-IMRT.

7. Risco Cardíaco no Cancro da Mama

No passado, a Radioterapia era administrada com campos tangenciais concebidos em 2D e filmes baseados na anatomia óssea, sem o benefício da imagem transversal habitualmente utilizada hoje em dia no planeamento. Para garantir uma cobertura adequada do volume-alvo, os campos tangenciais eram muitas vezes profundos, atravessando a maior parte do coração ântero-lateral. Além disso, quando refletindo nos métodos de tratamento, tais como o cobalto-60, existia uma heterogeneidade significativa da dose, introduzida no coração e outros tecidos normais, que recebiam muito além da dose prescrita. Com a chegada do planeamento 3D, o conhecimento das distribuições de dose, do risco de toxicidade cardíaca e a consequente importância de proteger o coração, proporcionou uma melhoria automática das doses totais e médias no coração. (71)

Foi amplamente demonstrado que a Radioterapia concomitante no cancro de mama reduz o risco de RL e aumenta as taxas de sobrevivência, no entanto esta envolve alguma exposição à radiação dos tecidos normais da zona torácica, incluindo o coração. A doença cardiovascular tornou-se rapidamente a causa predominante de mortalidade em sobreviventes de cancro de mama, principalmente para mulheres com mais de 60 anos. (72)

O grupo de investigadores do estudo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* estudaram os efeitos adversos a longo prazo da Radioterapia e apresentaram um risco aumentado de 30% da mortalidade por DCV entre as doentes que receberam Radioterapia. Os efeitos adversos mais comuns foram a doença isquémica cardíaca e o enfarte do miocárdio. (73)

7.1. Risco Cardíaco

Os riscos cardíacos para as mulheres nos dias de hoje podem ser correlacionados com a dose de radiação absorvida por cada mulher. Para uma estimativa deste risco cardíaco relacionado com a radiação é necessário: conhecer o aumento percentual na taxa de doença isquémica do coração por unidade de dose de irradiação; a dose cardíaca estimada a partir do planeamento e o risco cardíaco de base na ausência de Radioterapia. (74)

O *follow-up* a longo prazo reportado por alguns estudos tem demonstrado que a Radioterapia poderá aumentar o risco de doença cardíaca isquémica. Na maioria das mulheres, o coração ainda recebe doses entre 1-5 Gy.

Existem duas relações dose-resposta para risco cardíaco. A primeira relação, com base nos dados da população, inclui a informação individual do doente sobre o fracionamento

usado e a dose ao coração. A taxa de eventos coronários incidentes aumentou 7,4% por Gy, de dose média no coração. (75) A segunda relação apoia-se em dados de mulheres irradiadas em estudos randomizados, ao longo da última metade do século. (76) Ambos os estudos sugeriram que a exposição a este nível pode causar doença cardíaca, contudo a magnitude do risco após qualquer dose administrada para o coração é incerta, tal como o tempo para o desenvolvimento de qualquer doença relacionada com radiação, bem como a influência de outros fatores de risco cardíaco. O primeiro estudo é baseado na incidência dos eventos, que inclui eventos coronários e estimativas de doses individuais nos doentes. O segundo estudo assenta nas taxas de mortalidade. (75,76)

As relações dose-resposta nestes dois conjuntos de dados diferentes são consistentes entre si e apresentam forte evidência que o risco de DCV aumenta linearmente com o aumento da dose no coração, e que as estimativas quantitativas feitas estarão corretas.

7.2. Dose média cardíaca relevante para a prática diária

Atualmente, a dose recebida pelo coração varia de mulher para mulher, tal como o grau do risco cardíaco pré-existente. Desta forma, a variação no risco cardíaco será considerável. A relação dose-resposta de base populacional pode ser usada para fornecer garantias, para a maioria das mulheres, de que o risco absoluto de doença isquémica do coração é provavelmente muito pequeno, em comparação com o seu benefício.

Estudos recentes sugerem que a dose média no coração, na irradiação do cancro de mama, em todo o mundo, pode ser em torno de 5 Gy do lado esquerdo e 3 Gy do lado direito, contudo existem variações consideráveis consoante o país, a anatomia do doente e a técnica de Radioterapia utilizada. (74)

Darby et al., revelaram, por exemplo, que para uma mulher de 50 anos, sem fatores de risco cardíaco, a Radioterapia após BCS pode, em média, reduzir cerca de 4% o seu risco absoluto de morrer de cancro de mama após 15 anos. Se receber uma dose média de 2 Gy no coração, no caso de uma irradiação de mama esquerda, o seu risco absoluto de morte por doença isquémica do coração, relacionada com a radiação seria inferior a 0,1%, ao fim de 30 anos. Assim, o benefício da Radioterapia é consideravelmente superior ao risco de DCV. (75)

7.3. Estratégias para redução da toxicidade

Toxicidade cardíaca tardia é um dos efeitos colaterais mais temidos da Radioterapia terapêutica torácica. Modelagem de doença cardíaca induzida por radiação é dificultada

tanto pela incidência relativamente baixa da complicação torácica, como pela falta de resultados a longo prazo, com base em 3D-CRT ou outras técnicas. (36)

Tendo em consideração o aumento da incidência de cancro de mama, e o aumento da sobrevivência, o número de mulheres que vivem muitas décadas após o tratamento, deverá aumentar nos próximos 20 anos. Portanto, os ganhos populacionais de implementação generalizada de técnicas de Radioterapia que “poupem” o coração podem ser substanciais. (77)

Existem várias técnicas disponíveis que podem reduzir as doses de radiação para o coração, incluindo a otimização de ângulos de feixe, IMRT, tratamento em pronação, uso de técnicas de respiração (incluindo o uso de apneia e técnicas de *gating*) ou até terapia com feixe de prótons.

7.3.1. Otimização dos feixes

O ajuste dos ângulos dos feixes para os campos tangenciais, de forma a otimizar a cobertura total da mama e minimizar a profundidade do coração no campo de irradiação é, hoje em dia, uma prática comum.

Bartlett et al., provaram que no caso de ser feito a olho nu, a redução da dose média no coração é conseguida à custa da cobertura da mama total em 1/3 dos doentes e a cobertura total do leito tumoral (*Boost*) em cerca de 1/10 dos doentes. Assim sendo, o uso de colimadores multifolhas é essencial. Não foi encontrada uma correlação entre a posição do leito tumoral e a probabilidade de comprometer a cobertura do volume-alvo, por isso a cobertura total do volume-alvo tem sempre um maior benefício, independentemente da localização do leito tumoral. (77)

7.3.2. IMRT e arco dinâmico

IMRT e terapias com arco dinâmico (exemplo, VMAT), podem ter benefícios na conformação das regiões de altas doses no volume-alvo, reduzindo assim as regiões de dose elevada no interior do coração.

Jin et al., em relação a WBI, relataram que para o volume de coração que recebe 20 Gy ou mais (V_{20}), no caso dos campos tangenciais padrão, foi de 5,6% com 3D-CRT, 4,3% para IMRT com planeamento convencional, 2% para IMRT com planeamento inverso e 2,1% para IMRT com sete campos, sugerindo um benefício por parte dos planos com planeamento inverso. No entanto, quanto mais complexo o arranjo dos campos, maiores serão as regiões afetadas pela baixa dose de radiação, de tal forma que a dose média do coração pode efetivamente ser maior com IMRT de diversos campos. Em geral, abordagens tangenciais podem ser mais bem-sucedidas na redução da dose média no

coração. O mesmo estudo relatou doses cardíacas médias de 3,7 Gy para campos tangenciais, 3,2 Gy para IMRT com planeamento convencional e 4,4 Gy para IMRT com sete campos, enquanto IMRT com campos tangenciais e planeamento inverso reduziu a dose média cardíaca a 2,2 Gy. (78)

Popescu et al., referiram doses cardíacas médias de 14,1 Gy para IMRT com planeamento inverso e 10,9 Gy para Radioterapia de arco dinâmico. (79)

Tyran et al., obtiveram resultados semelhantes ao anterior e concluíram que VMAT facultava uma melhor cobertura do PTV e homogeneidade dose, em relação a 3D-CRT, porém os benefícios clínicos ainda não são claros. VMAT poderia ser usado para tratamentos complexos, onde usando técnicas convencionais a eficácia e resultados positivos a longo prazo seria difícil. (80)

7.3.3. Técnicas de Respiração

Existem várias abordagens possíveis para a administração de Radioterapia com técnicas de respiração em apneia, de forma externa ou interna.

Uma das técnicas intitula-se *Respiratory Gating*, que permite a redução segura das margens em redor do tumor. Se esta redução for feita e a irradiação ocorrer durante todo o ciclo respiratório, haverá ocasiões em que a cobertura do volume alvo não será eficiente. A sua utilidade jaz na restrição do movimento do tumor, diminuindo as margens atribuídas aos volumes, poupando tecido são e órgãos de risco. Com a incorporação do ciclo respiratório na irradiação, é possível que o feixe de radiação só esteja ativo numa fase específica do ciclo respiratório. Deste modo, temos a certeza de que se irradia corretamente o tumor e, simultaneamente, menos tecido saudável. Existe o *gating* de amplitude – a aquisição de imagens e o tratamento são iniciados quando a curva que representa o padrão respiratório está numa determinada posição; e o *gating* de fase – a aquisição de imagens e o tratamento são iniciados quando a fase de respiração escolhida está numa determinada posição. Nenhum tratamento de *Gating* será bem sucedido se o padrão respiratório não for reprodutível, e para isso é necessária uma sessão de treino para que o doente fique mais confortável e familiarizado com o procedimento, para obter um determinado padrão de respiração estável, reproduzindo a frequência (áudio) e a amplitude (vídeo). (81)

Deep Inspiration Breath-holding (DIBH) é a técnica onde o doente deve manter-se em apneia (suspensão da respiração) aquando da irradiação, e por fim, *Forceshallow Breathing*, que implica a colocação e fixação de uma placa (*physical plate*) na região abdominal do doente, com o objetivo de restringir a sua respiração. Estas duas últimas técnicas implicam a colaboração do doente, são desconfortáveis e necessitam de um

treino da respiração, algo que é especialmente difícil nos doentes com função pulmonar comprometida. (81)

Quando ocorre uma inspiração profunda, o diafragma afasta o coração da parede torácica sendo, desta forma, uma vantagem na irradiação da mama. *Nissen et al.*, afirmam que a dose no coração reduz aproximadamente para metade, em comparação à dose administrada quando o doente efetua respiração livre. (82)

DIBH requer que o doente respire profundamente e segure a respiração, numa técnica padronizada durante a simulação do tratamento (durante a aquisição da TC). Além disso, implica que, diariamente, o doente esteja em apneia, em incrementos de 20-30 segundos, durante o qual ocorre a administração da dose. A frágil reprodutibilidade do procedimento, durante cada fração do tratamento, pode pôr em risco a cobertura precisa do volume-alvo. (83)

O que todas estas técnicas têm em comum é que incidem em custos substanciais de capital para a aquisição de equipamentos e *softwares*, assim como os custos associados a consumíveis (por exemplo, de uso único de peças de boca) e substituição de equipamentos. (74) Outra limitação desta técnica é que não existem dados disponíveis para avaliar o impacto de DIBH em relação à taxa de toxicidade cardíaca tardia. (84)

7.3.4. Terapia com Feixe de Protões

Terapia de feixe de protões (PBT) ainda não está amplamente disponível, como é o caso de Portugal, em que não existe em nenhum centro oncológico. No entanto, estudos de planeamento têm mostrado que PBT pode reduzir a dose do coração. *Moon et al.*, relataram que a dose média no V_{5Gy} foi de 6,7% para 3D-CRT contra menos de 0,1% para PBT. (85)

Os primeiros trabalhos de PBT de *Lundkvist et al.*, afirmam que, para algumas mulheres, a rentabilidade deste tipo de terapia será de baixo custo, em comparação com Radioterapia Convencional, todavia seria interessante comparar PBT com outras técnicas em relação ao volume do coração irradiado. (86)

7.3.5. Hipofracionamento e o Coração

A maioria dos tipos de cancro responde à dose total, em vez de responder ao tamanho das frações diárias. Este é um ponto importante de distinção quando se comparam as respostas dos tecidos normais responsáveis pelos efeitos adversos tardios mais importantes, que são sensíveis à dimensão da fração, bem como à dose total. (28)

Fracionamentos em cancro de mama mudaram desde os primeiros ensaios e as doses de radiação a que o coração está exposto são agora geralmente mais baixas. A mais recente *guideline* dada pela ASTRO em 2011, sobre o fracionamento em patologia de mama, recomendou que fracionamento hipofracionado deve ser evitado quando o coração está no campo de radiação, devido à incerteza persistente quanto aos efeitos tardios da HF-WBI sobre a função cardíaca. (87) Todavia, a Radioterapia hipofracionada tornou-se uma alternativa estabelecida para o fracionamento convencional, mostrando controlo tumoral local e sobrevida global da mulher equivalente a longo termo. (48,51,53)

Doré et al., conseguiram resultados semelhantes a outros estudos de hipofracionamento e afirmaram que o impacto da RL é clinicamente e psicologicamente importante, mesmo em pessoas idosas, e salvo em caso de comorbidades muito pesados, um tratamento com HF deve ser proposto nestas mulheres. (88)

A preocupação comum refere-se aos danos no coração, porém dada a ausência de um limiar de dose mais baixo para a doença cardíaca induzida por radiação, a prioridade deverá ser a de proteger este órgão, qualquer que seja o regime de fracionamento utilizado. (75,89)

A dose média de radiação no coração foi o melhor fator preditivo de DCV induzida por radiação, em comparação com qualquer outra medida de dose cardíaca, incluindo a dose média da artéria coronária esquerda descendente anterior. (74) Por esta razão, a dose média no coração foi o principal foco de análise e discussão nos resultados, como será demonstrado mais à frente no trabalho.

Capítulo II – Abordagem Teórico-Prática

Para esta fase do trabalho foi utilizado o *Microsoft® Office Professional Plus Excel®* 2013 versão 15.0.4727.1000, o *Matlab®* R2013a versão 8.1.0.604 e ainda o *IBM® SPSS® Statistics* versão 21.0.0.0, onde foram manipuladas as fórmulas do modelo linear quadrático a fim de se efetuar os cálculos e gráficos explicados de seguida, para uma exposição mais clara dos resultados.

1. Resposta Tumoral à Radiação

O modelo linear quadrático – MLQ – teve uma forte influência no atual modelo padrão de controlo local tumoral:

$$TCP = e^{-N_0 \cdot e^{(-\alpha D - \beta d D)}} \quad (27)$$

Tabela 4. Relação entre Dose, fração, fração de sobrevivência de células clonogénicas (SF) e a probabilidade de controlo tumoral (TCP), de acordo com as Estatísticas de *Poisson* para o tratamento de um modelo de tumor que consiste em 64 células clonogénicas tumor.

DOSE (UNIDADES RELATIVAS)	NÚMERO DE DANOS LETAIS POR CÉLULA (m)	SF (%)	NÚMERO DE CÉLULAS TUMORAIS SOBREVIVENTES (N)	TCP (%)
1	64*1/64=1	36,79	23,54	0,00000001
2	64*2/64=2	13,53	8,66	0,017
3	64*3/64=3	4,98	3,19	4,13
4	64*4/64=4	1,83	1,17	30,97
5	64*5/64=5	0,67	0,43	64,97
6	64*6/64=6	0,25	0,16	85,33
7	64*7/64=7	0,09	0,06	94,33
8	64*8/64=8	0,03	0,02	97,88
9	64*9/64=9	0,012	0,008	99,21
10	64*10/64=10	0,005	0,003	99,71

Para ilustrar a relação entre a dose total (D), a fração de sobrevivência celular (SF) e a probabilidade de controlo tumoral (TCP) descrito pelo modelo de *Poisson*, pode-se por exemplo, através de um modelo tumoral que consiste em 64 células clonogénicas a serem “tratadas”, onde cada dose é suficiente para infligir um dano letal por célula, então temos:

$$SF = e^{-m} \Leftrightarrow TCP = e^{-N} = e^{-N_0 \cdot SF} \quad (28)$$

$$N = SF \cdot 64 = e^{-m} \cdot 64$$

Se for feito um gráfico entre o TCP em função da dose resulta uma típica curva sigmóide (figura 6, lado direito). A aplicação do modelo de *Poisson* implica que, em média, num grupo de tumores, a sobrevivência de células clonogénicas por tumor é de 37%. Uma TCP de 50% resulta, se em média que 0,7 das células tumorais sobrevivem à irradiação. Uma ilustração dos efeitos do tratamento com um modelo tumoral de 64 células clonogénicas:

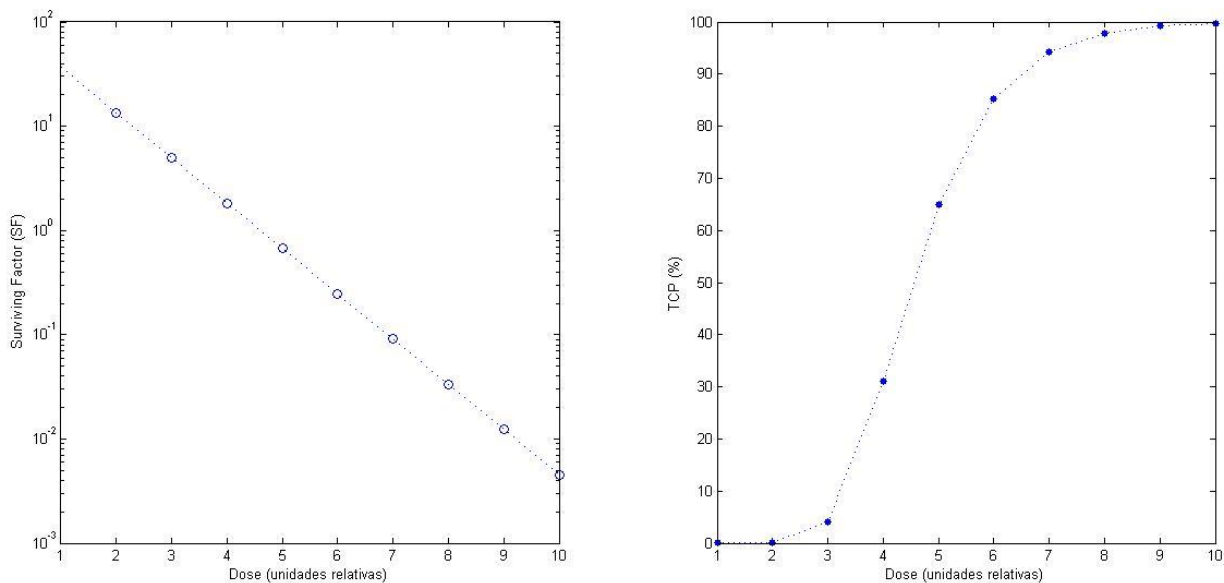


Figura 6. Ilustração dos efeitos do tratamento do modelo tumoral que consiste em 64 células clonogénicas. Dependência da Fração de Sobrevivência (SF) e da Probabilidade de Controlo Tumoral (TCP) em relação à dose, respetivamente da esquerda para a direita. Os valores para esta figura foram tomados na tabela 4.

A curva de dose-resposta apresenta uma forma sigmóide com um valor barreira, onde abaixo deste não existe um controlo tumoral, entende-se que isto acontece devido ao elevado número de células clonogénicas que sobrevivem ao tratamento. Abaixo deste valor limite, o TCP local cresce acentuadamente com o aumento da dose. Nesta figura os valores a 50 % da esquerda para a direita foram 30, 31.4, 35.35, 40.8 Gy, respetivamente (figura 7).

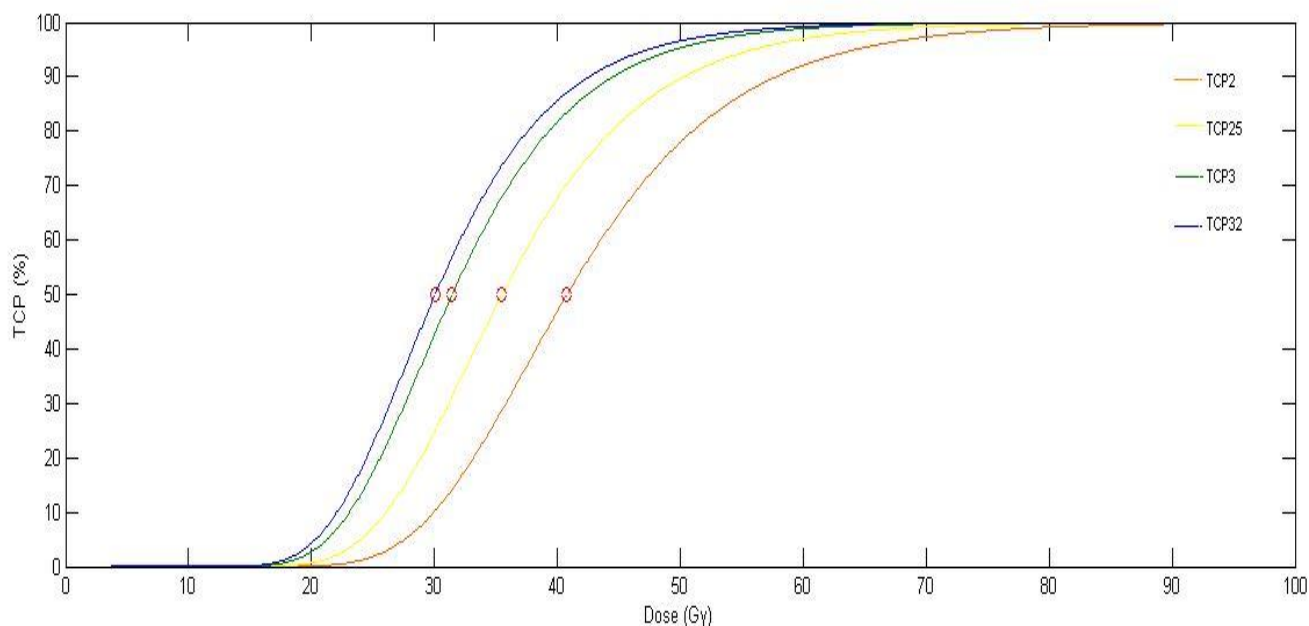


Figura 7. Representação geométrica da variação da TCP em relação à dose, tendo como referência o valor de 50%, que corresponde ao TCD50. As várias curvas sigmóides diferem pelo valor de dose por fração, nomeadamente 2, 2.5, 3 e 3.2 Gy, sendo estes os mais comuns vistos nos vários esquemas de fracionamento compilados neste estudo.

Após este ponto mais teórico, iremos usar de seguida de forma similar este modelo para obter uma relação entre os estudos aleatórios compilados nas tabelas 2 e 3.

2. Relação α/β

A relação entre os valores de TCP e BED foi demonstrado por *Plataniotis et al.*, com os resultados aos 5 anos. (33)

Os dados eram baseados em alguns estudos descritos nas tabelas 2 e 3, porém alguns dos resultados dos artigos destas estão atualizados aos 10 anos. Com o intuito de saber se existem diferenças entre os resultados aos 5 e aos 10 anos, o mesmo procedimento foi executado.

Alguns dos estudos (os mais antigos) comparam os seus resultados entre o uso concomitante de Radioterapia ou não, no tratamento de cancro da mama, o que nos permite um cálculo aproximado de TCP:

$$TCP = \frac{\text{Taxa de RL sem RT} - \text{Taxa de RL com RT}}{\text{Taxa de RL sem RT}} \quad (29)$$

Com alguma manipulação da equação (24), podemos relacionar o valor de TCP com o valor do BED, obtendo a seguinte equação:

$$BED.\alpha = n \times (\alpha d + \beta d^2) \quad (30)$$

Compilando os estudos viáveis com e sem *boost*, expostos na tabela 5, foi possível desempenhar uma simples regressão linear a partir dos dados:

Tabela 5. Estudos com tratamento de Radioterapia pós-cirurgia versus sem Radioterapia para tratamento de cancro de mama através da técnica de cirurgia conservadora.

	SEM RT		COM RT		FRACIONAMENTO	TCP	BED (4GY)	BED (3GY)
	Nº de doentes	% de RL	Nº de doentes	% de RL				
HOLLI (8)	72	18,1	80	7,5	50/25#	0,59	75	83,33
FISHER (7)	570	38,6	567	13,8	50/25#	0,64	75	83,33
VERONESI (68)	273	8,8	294	0,3	50/25# + 10/5#	0,97	90	91,67
CLARK (57)	421	25,7	416	5,5	40/16# + 12,5/5#	0,79	85,31	87,92
FORREST (58)	294	18,7	291	6,8	50/20-25# + 10	0,64	93,13	94,79
HUGHES (60)	319	10	317	2	45/25# + 14/7#	0,8	86,25	88,58
FYLES (59)	383	7,7	386	0,6	40/16# + 12,5/5#	0,92	85,31	87,92

Legenda: (RT=Radioterapia, RL=recorrência local, TCP=Probabilidade de Controlo Tumoral, BED=Dose Biológica Efetiva, Gy=Gray.

A partir destes dados pretendia-se a relação do BED com a resposta mais relevante clinicamente, do que a simples relação dose-resposta. A fração de sobrevivência (SF) das células após Radioterapia pode ser calculada através da BED:

$$BED = - \frac{\ln(SF)}{\alpha} \Leftrightarrow SF = e^{-\alpha \times BED} \quad (31)$$

Sendo N_0 é o número inicial de células antes do tratamento de RT, então o número de células sobreviventes após Radioterapia é:

$$N = N_0 \times SF \quad (32)$$

Assumindo que o tumor esteja controlado, quando todas as células após uma sessão sejam eliminadas, então o valor de TCP com uma distribuição de *Poisson* de sobrevivência celular é:

$$\begin{aligned}
 \ln(TCP) &= -N_0 e^{-\alpha \cdot BED} \Rightarrow \ln[-\ln(TCP)] \\
 &= \ln(N_0) - \alpha \cdot BED \Rightarrow -\ln[-\ln(TCP)] \\
 &= -\ln(N_0) + \alpha \cdot BED
 \end{aligned} \tag{33}$$

Assim, o gráfico entre $-\ln[-\ln(TCP)]$, para o eixo dos yy com o valor do BED no eixo dos xx, obtém-se uma linha reta com um declive α e a ordenada na origem de $-\ln(N_0)$, que são valores médios representativos da população considerada.

Uma simples regressão linear com a equação anterior dá-nos a seguinte regressão linear e o seu correspondente gráfico:

$$\begin{aligned}
 -\ln[-\ln(TCP)] &= -\ln(N_0) + \alpha \cdot BED \\
 -\ln[-\ln(TCP)] &= -4,11 + 0,07 \cdot BED
 \end{aligned} \tag{34}$$

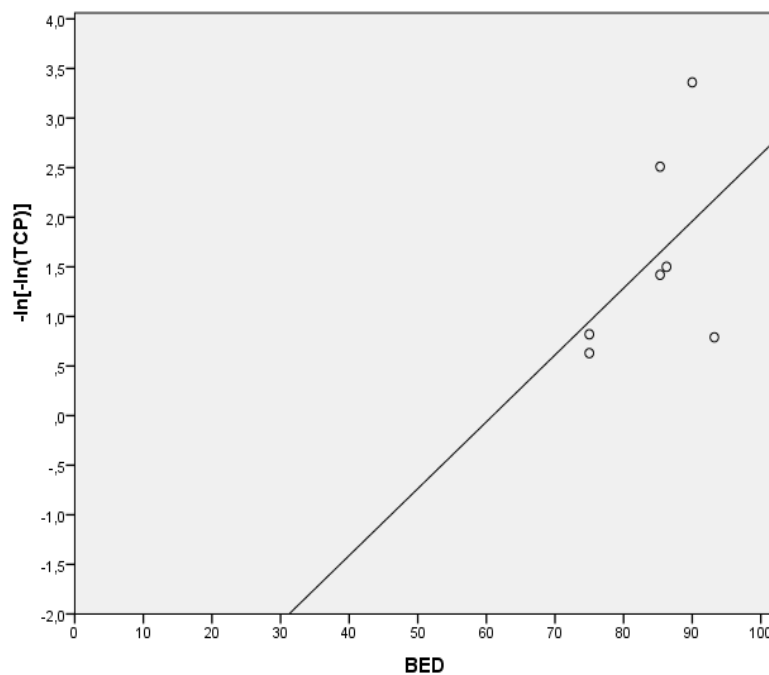


Figura 8. Reta de regressão linear adaptada, correspondente à equação anterior.

Como se trata de uma curva dose-resposta, uma forma sigmóide é a mais adequada e então temos o gráfico:

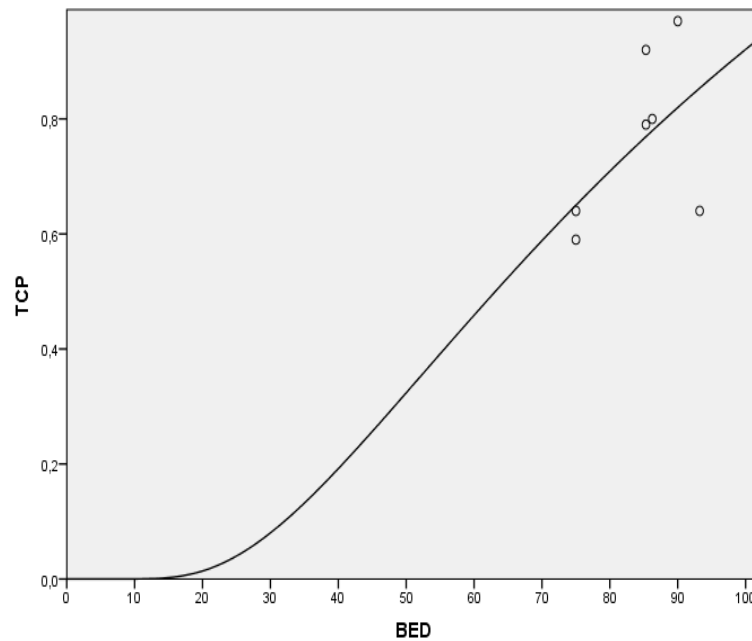


Figura 9. Dose Efetiva Biológica calculada para uma curva sigmóide da probabilidade de controlo tumoral a partir dos dados extraídos a partir dos estudos aleatórios com RT versus sem RT, após tumorectomia para doentes de estadió precoce de cancro de mama. Cada ponto no gráfico corresponde a cada estudo.

Continuando com os valores dos estudos das tabelas podemos fazer uma comparação entre os esquemas de hipofracionamento onde a Dose Biológica Efetiva está em função da razão α/β .

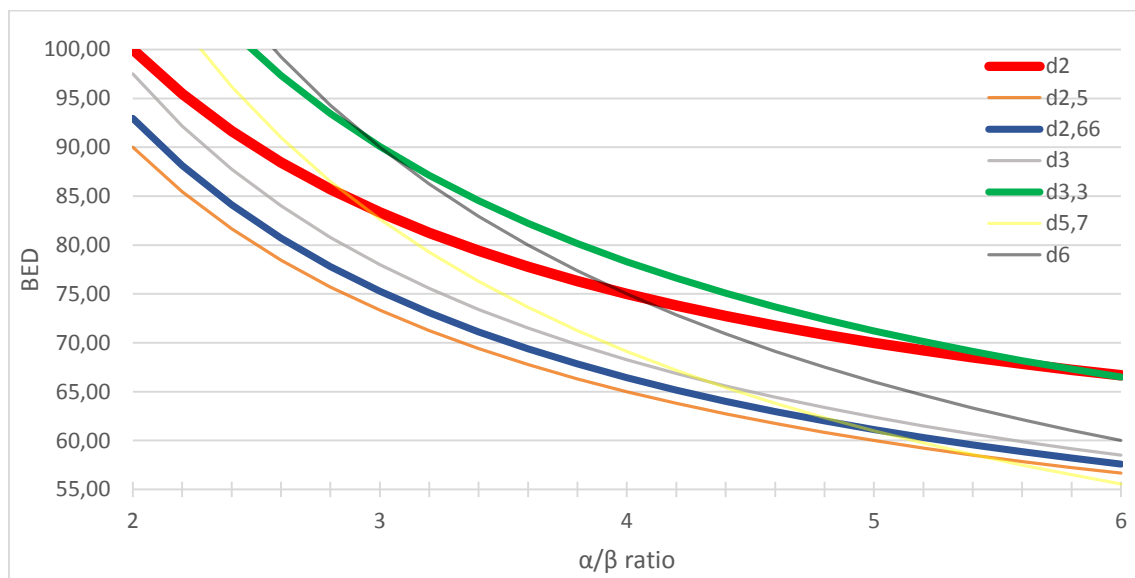


Figura 10. A Dose Biológica Efetiva em função do valor α/β , correspondentes aos estudos de hipofracionamento da tabela 2, usando como dose por fração (Gy) os seguintes valores: 2, 2.5, 2.66, 3, 3.3, 5.7, e 6.

Se se excluirmos as curvas com dose por fração de 5,7 e 6 Gy, o declive entre o resto das curvas é semelhante.

Se assumirmos que o valor correto de α/β , esteja entre 3 e 4 Gy, observa-se ainda uma grande variação no valor do BED para as diferentes doses por fração, o que indicia que

a redução no tempo total de tratamento deve ter em ponderação a eficácia do tratamento e estar em concordância com a dose biológica efetiva equivalente.

3. Fracionamento

A partir da equação (31) obtemos:

$$\left[D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \right] \times \alpha = -\ln(SF) \quad (35)$$

O conceito de isoefeito tem provado ser bastante útil na análise do efeito de diferentes esquemas de fracionamento. Um dos efeitos é como evolui a dose total (D), consoante o número de frações, e por conseguinte a dose por fração (d), para um mesmo efeito biológico:

$$D = \frac{(-1/\alpha) \times \ln(SF)}{1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)}} \quad (36)$$

Para a condição de isoefeito de tecido normal ou tumoral, o numerador é uma constante, representado aqui por K, por ser um valor constante:

$$D = \frac{K}{1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)}} \quad (37)$$

O seguinte gráfico é a variação da dose total, D, com a dose por fração, d, para diferentes valores de α/β . Para este gráfico, usou-se o valor de $\alpha = 0,07 \text{ Gy}^{-1}$, obtido no ponto anterior na regressão linear a partir dos estudos das tabelas 2 e 3. O valor da constante K foi obtido para 9 logs ($SF = 10^{-9}$) de morte celular, o que deu-nos um valor de $K = 296,05$.

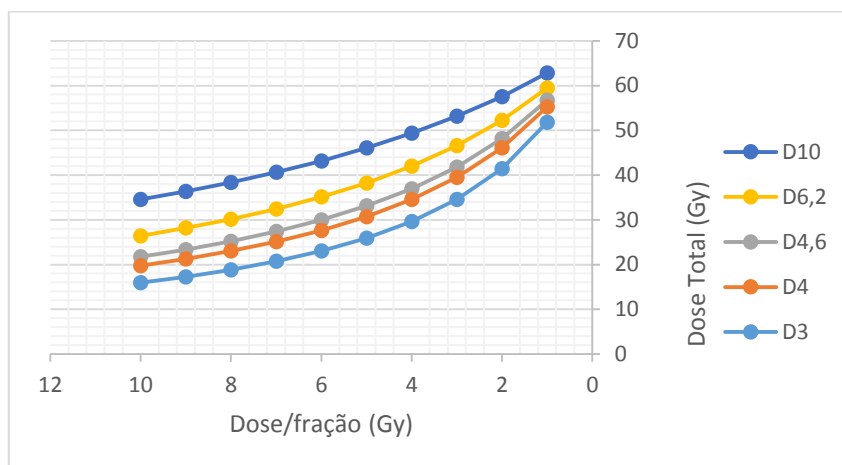


Figura 11. Variação da Dose Total, D com a dose por fração, d para o isoefeito de diferentes valores de α/β . Foi avaliado para valores de $K = 296,05$ correspondente a uma SF de 10^{-9} e um $\alpha = 0.07 \text{ Gy}^{-1}$.

A figura mostra-nos a dependência da dose por fração, usando diferentes razões α/β (3, 4, 4.6, 6.2 e 10).

A curva de dose total versus a dose por fração (que varia entre 1 a 10 Gy) para o isoefeito é quase plana para valores elevado de α/β , porém relativamente acentuados para valores baixos de α/β .

4. Equivalência de Tratamentos

O tratamento *standard* em cancro de mama é feito em duas fases: a primeira com 50 Gy na mama total e a segunda fase sobre o *boost* chegando a uma dose total de 60-66 Gy. No total, o tempo total de tratamento rondará as 6-7 semanas.

Se o objetivo for reduzir para metade por exemplo o tempo de tratamento (através do Hipofracionamento e também utilizando um *boost* concomitante), ou seja, para 3-4 semanas, é possível estimar alguns valores:

Tabela 6. Simulação de um tratamento *standard* de Radioterapia no cancro de mama de estadio precoce. Tendo como 1ª fase a irradiação total da mama e a 2ª e 3ª fase a irradiação do leito tumoral através de um *Boost*. O valor da interceção é referente aos 3 gráficos seguintes. E a dose total corresponde à dose equivalente que era suposto administrar caso o ratio a/b seja de 3 Gy.

	1ª FASE	2ª FASE	3ª FASE
Número de Frações (n)	15	15	17
$\alpha/\beta = 3 \text{ (Gy)}$	2,85	3,22	3,15
$\alpha/\beta = 3,6 \text{ (Gy)}$	2,88	3,26	3,2
$\alpha/\beta = 4,6 \text{ (Gy)}$	2,92	3,33	3,26
$\alpha/\beta = 10 \text{ (Gy)}$	3,06	3,54	3,46
Interceção (Gy)	3.33	4	3,88
Dose Total (Gy, $\alpha/\beta = 3$)	39,68	48,23	53,66

A tabela 6 descreve os valores equivalentes das doses por fração relativamente às fases de tratamento de cancro de mama, onde a 1ª fase refere-se à irradiação de toda a mama e convencionalmente a dose administrada é de 50 Gy em 25 frações. A 2ª e 3ª fase relatam as doses administradas ao *boost* caso o total da dose seja de 60 ou 66 Gy, respetivamente. (As doses limite para o *boost* podem ser de 60, 64 ou 66 Gy).

Na tabela o parâmetro referente à “Interceção” corresponde ao ponto de interceção nos gráficos seguintes, ou seja, é o ponto onde qualquer que seja o α/β utilizado, o fracionamento seria equivalente para um BED fixo. O último parâmetro é referente ao valor total da dose que deveria ser administrado caso o α/β fosse de 3 Gy.

Os gráficos seguintes também nos indicam duas coisas: do lado esquerdo revelam a dose por fração que se deveria utilizar para cada valor de α/β descritos e que é dado pela interceção do eixo dos xx; do lado direito temos a variação do valor do BED em relação ao número de frações.

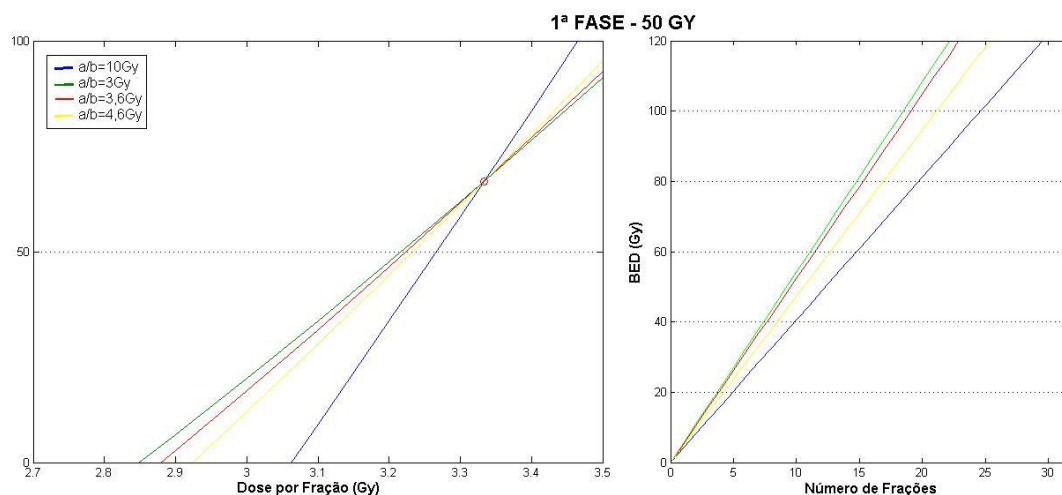


Figura 12. Conversão das doses por fração correspondentes à primeira fase de tratamento de um típico tratamento num serviço de Radioterapia. Irradiação total da mama (WBI).

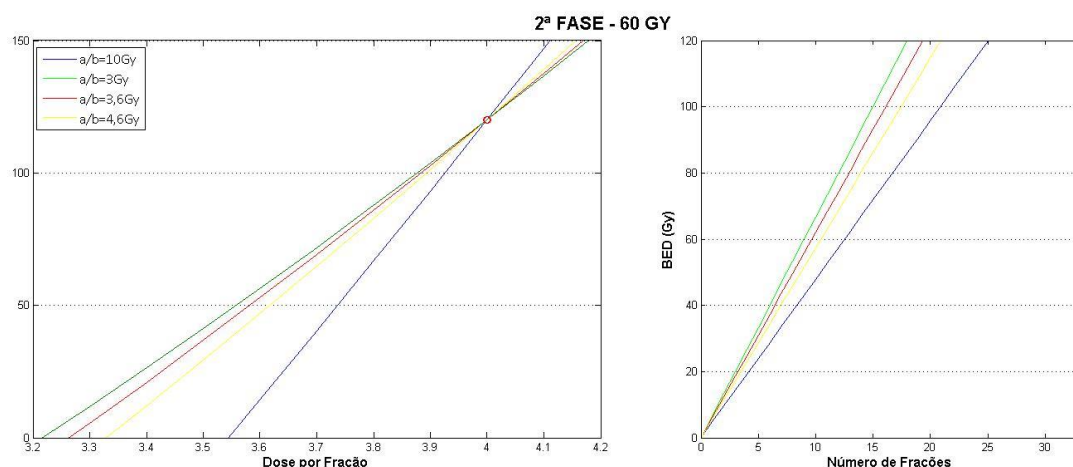


Figura 13. Conversão das doses por fração correspondentes à segunda fase de tratamento de um típico tratamento num serviço de Radioterapia. Neste caso, seriam as doses a administrar a um Boost integrado simultaneamente.

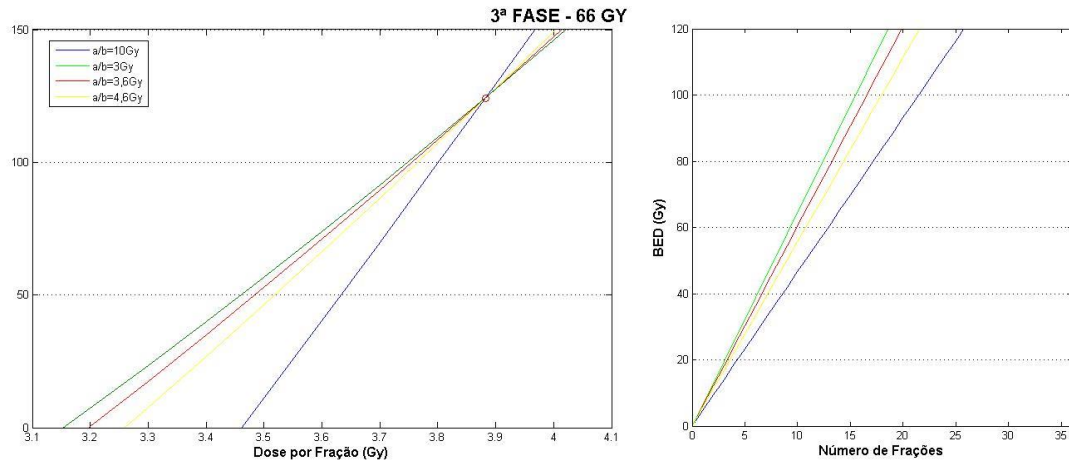


Figura 14. Conversão das doses por fração correspondentes à segunda fase de tratamento de um típico tratamento num serviço de Radioterapia. Neste caso, seriam as doses a administrar a um Boost integrado simultaneamente.

Os valores de α/β utilizados durante este estudo teórico-prático foram baseados nos vários estudos revistos, desde o *standard* $\alpha/\beta = 10$ Gy, usado ao longo das últimas décadas, ao valor de $\alpha/\beta = 4,6$ Gy, dado primeiro pelo estudo START em 2008 (51,53), até ao valor de $\alpha/\beta = 2,88$ Gy, dado por Sharon Qi et al, em 2011 (46).

Para a próxima fase do trabalho tivemos em conta, para fins de comparação e discussão de resultados, apenas os valores da primeira fase, ou seja, a fase de irradiação total da mama esquerda.

Capítulo III – Abordagem Prática

A maioria das instituições em Portugal continua a aplicar para a terapia do cancro de mama, o esquema de fracionamento convencional, usado ao longo deste último século. Neste capítulo pretende-se averiguar, se o hipofracionamento é um esquema de fracionamento equivalente ao convencional.

Assim, para avaliar os dois fracionamentos e as possíveis vantagens ou desvantagens das distribuições de dose e tipo de fracionamento, procedeu-se à recolha de dados de tratamentos realizados no IPOP e através do seu sistema de planeamento *Oncentra®* versão 4.5, onde foram simulados os planos de tratamentos de dez doentes de cancro de mama esquerda, de forma a comparar as técnicas de tratamento discutidas anteriormente.

O processo de dosimetria clínica aplicado encontra-se pormenorizadamente descrito num capítulo inicial deste trabalho (ponto 2.1. Planeamento em 3D-CRT). Neste caso incidimos apenas na primeira fase de tratamento, ou seja, sem *boost*. Para questões de avaliação e aprovação da distribuição da dose, o procedimento na instituição é ter em conta o volume CTV, em vez do PTV. O volume tumoral por vezes encontra-se mais à superfície e dando a margem apropriada entre o CTV e o PTV, este termina por ter o seu volume fora da mama (no ar), e como foi dito anteriormente, ao definirmos o contorno externo do doente, estamos também a definir as barreiras para o qual o sistema de planeamento começa a efetuar o cálculo da dose. Assim, torna-se mais fiável e eficaz avaliar o CTV (linha azul), em vez do PTV (linha vermelha).

Para avaliação no Histograma a linha de isodose verde é a de interesse, pois é a dose de referência dos 95% (47,5 Gy). O ponto vermelho marcado a 54,17 Gy, na figura 15, corresponde ao valor máximo de dose desta distribuição (neste caso, um ponto quente). Esta prescrição é a *standard* usada pelo IPOP, para uma primeira fase de uma doente de mama esquerda de estadio inicial. Para avaliar as isodoses em Hipofracionamento, utilizou-se outra prescrição da dose – 40 Gy em 15 frações (2,67Gy/fração).

Na figura 16 pode-se ver os campos tangenciais e o isocentro, apesar de não se encontrar na figura 15, estes parâmetros estão inalterados para ambos os fracionamentos. Os histogramas referentes aos dois fracionamentos estão disponíveis no apêndice.

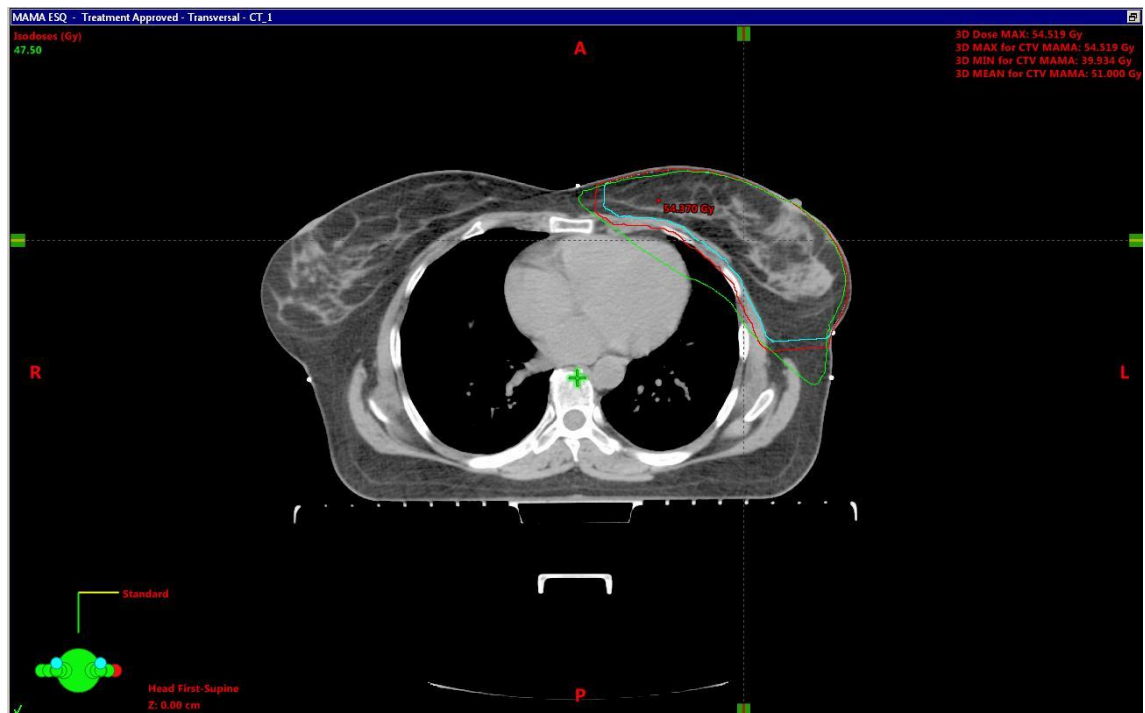


Figura 15. Imagem axial de um corte de TC de uma doente de mama esquerda com fracionamento convencional. A linha azul, a linha vermelha correspondem ao CTV e PTV respetivamente, e a linha verde correspondem à isodoses de referência.

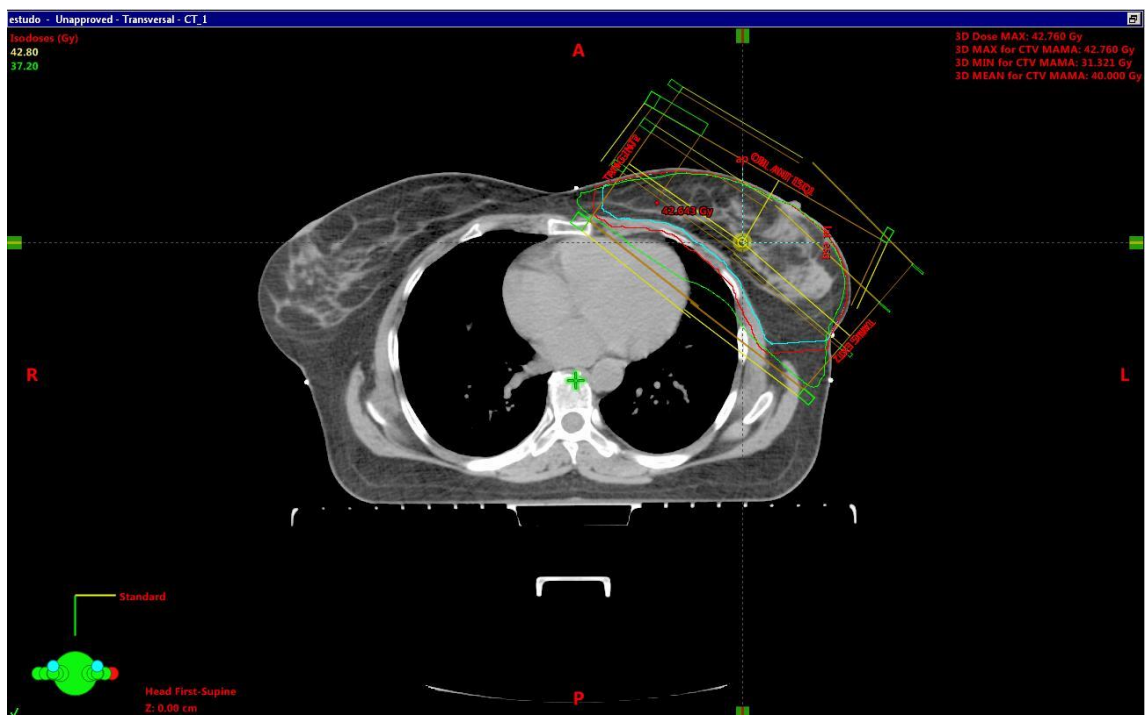


Figura 16. Imagem axial de um corte de TC de uma doente de mama esquerda, com Hipofracionamento. A linha azul, a linha vermelha correspondem ao CTV e PTV respetivamente, e a linha verde correspondem às isodoses de referência.

Após a recolha dos dados dos histogramas, estes foram resumidos nas tabelas apresentadas no apêndice, que descrevem os resultados das 10 doentes com cancro de mama esquerda (Doses médias e máximas absolutas e relativas, respetivamente ao CTV e ao coração).

1. Médias e Desvios Padrão dos fracionamentos realizados

O cálculo das médias da Dose média administrada ao CTV no fracionamento convencional dá-nos o valor de 51,03Gy com um desvio padrão de 0,46, enquanto que no hipofracionamento a dose média foi de 40,06 Gy com um desvio padrão de 0,19. A dose média no fracionamento convencional é 1 Gy acima do que era devido, o que depois se confirma com as doses máximas relativas (pontos quentes), que no caso do convencional é de 108,92% e no caso do hipofracionamento é de 106,9%.

No caso do coração a tendência continua com uma dose média no fracionamento convencional e hipofracionamento de 7,43 Gy (DP = 1,01) e 5,82 Gy (DP = 0,79) respetivamente. Relativamente às doses máximas relativas, no caso do fracionamento convencional este ronda em média o valor de dose prescrito – 50,25%, enquanto que no hipofracionamento a dose máxima relativa também ronda o valor prescrito de dose, mas por baixo – 39,45%.

Nesta primeira tabela temos a estatística descritiva para cada grupo em estudo no caso do coração, que inclui média, desvio padrão que dá-nos o afastamento do valor médio e o erro que nos quantifica a variação que teremos nestas médias.

Tabela 7. Estatística descritiva simples

	Média	N	Desvio Padrão	Erro médio Padrão
Pair 1 Controlo	7,4300	10	1,01001	,31939
Hipofracionamento	5,8200	10	,79415	,25113

Tabela 8. Correlação simples

	N	Correlação	Nível de significância
Pair 1 Controlo & Hipofracionamento	10	,998	,000

A tabela 8 dá-nos o coeficiente de *Pearson*. Como temos uma correlação significativa sugere que os doentes tratados com o fracionamento de controlo obtêm as mesmas condições se se submeterem ao Hipofracionamento.

Tabela 9. Teste-t aplicado à amostra.

	Diferenças					t	df	Nível de significância
	Média	Desvio Padrão	Erro médio padrão	Intervalo de Confiança de 95% da diferença				
				Inferior	Superior			
Pair 1 Controlo - HF	1,6100	,22336	,07063	1,4502 2	1,76978	22,794	9	,000

A tabela 9 dá-nos a diferença média de 1,61. Significa que entre os grupos a diferença de dose no coração que os doentes se submetem é de 1,61 Gy. Para estes dois grupos a diferença do valor da média varia entre 1,45 e 1,78 Gy. O facto de o intervalo não cruzar zero e ter uma parte negativa significa que a probabilidade de o grupo de controlo ter uma melhor performance que o Hipofracionamento é relativamente baixa.

2. Comparação entre as doses médias no coração com Fracionamento Convencional e com Hipofracionamento

A equivalência estatística dos resultados foi feita através do IBM® SPSS® *Statistics* versão 21.0.0.0, onde se pôde aplicar o teste *t* de *student* para a comparação das doses médias entre os tipos de fracionamento uma vez que existe homogeneidade entre os dois grupos independentes.

Este é um teste Paramétrico, ou seja, assumem que ambos os grupos tem uma homogeneidade na variância. É assumido que a difusão da pontuação é mais ou menos semelhante dentro de cada grupo (de modo que as duas médias são igualmente representativas dos seus respetivos grupos). O SPSS verifica se ou não essa suposição é realmente verdade, realizando o teste de *Levene*. O teste de *Levene* permite-nos averiguar a homogeneidade das variâncias.

Tabela 10. Estatística Descritiva.

	GRUPO	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão Médio
DOSE CORAÇÃO	Control	10	,1486	,02020	,00639
	Hipofracionamento	10	,1455	,01985	,00628

Tabela 11. Teste de amostras independentes.

		Teste de igualdade das variâncias de <i>Levene</i>		Teste-t para a igualdade das médias						
		F	Sig.	t	df	Nível de Significância	Diferença das Médias	Diferença do Desvio Padrão	Intervalo de confiança de 95% da diferença	
									Inferior	Superior
DOSE COR	Variâncias iguais assumidas	,010	,920	,346	18	,733	,00310	,00896	-,01572	,02192
	Variâncias iguais não assumidas			,346	17,995	,733	,00310	,00896	-,01572	,02192

O lado esquerdo da tabela 11 mostra os resultados do teste de *Levene*. A estatística de teste é representada por "F", e quanto maior for, menor é a probabilidade de ter ocorrido por acaso. À direita, na coluna intitulada "Sig.", está representada a probabilidade de obter um valor-F por acaso. Se esta probabilidade é menor do que 0,05 então significa que a diferença entre os dois desvios é tão grande que é pouco provável que tenha ocorrido por acaso, os dados mostram heterogeneidade de variância.

Se o teste de *Levene* é significativo (isto é, o nível de significância é inferior a 0,05), efetuar um teste-t é suficiente sobre estes dados, em vez disso, o estudo não foi significativo. Um teste não-paramétrico é mais vantajoso, neste caso, o teste de *Mann-Whitney*. Na prática, o SPSS adianta-se e faz um teste-t de qualquer maneira, usando uma versão diferente da fórmula teste-t. Isto é na linha da tabela que é rotulado "variâncias iguais não assumidas".

O teste de *Wicoxon-Mann-Whitney* ou simplesmente o teste de *Mann-Whitney* é um teste usado em alternativa ao teste-t para amostras independentes, ou seja, é um teste não paramétrico aplicado para duas amostras independentes.

Para poder executar este teste foi necessário categorizar as doses em classes (demonstrado na tabela 12), avaliado numa escala ordinal de 1 a 5 [entre 4-5 Gy (classe 1), 5-6 Gy (classe 2), 6-7 Gy (classe 3), 7-8 Gy (classe 4), 8-9 Gy (classe 5)], neste caso para as doses absolutas.

Tabela 12. Descrição das classes das Doses médias no coração em ambos os fracionamentos, convencional e hipofracionamento 4-5 Gy (classe 1), 5-6 Gy (classe 2), 6-7 Gy (classe 3), 7-8 Gy (classe 4), 8-9 Gy (classe 5), para as doses absolutas e 0,1-0,116% (classe 1), 0,116-0,132% (classe 2), 0,132-0,148% (classe 3), 0,148-0,164% (classe 4), 0,164-0,18% (classe 5), para as doses relativas. O grupo 0 corresponde ao fracionamento convencional e o grupo 1 corresponde ao hipofracionamento.

Dose Coração	Dose Coração (%)	Grupo	Classe (Doses Relativas)
7,8	0,156	0	4
7,5	0,15	0	4
9	0,18	0	5
6,6	0,132	0	3
7,3	0,146	0	3
7,4	0,148	0	4
6,8	0,136	0	3
8,2	0,164	0	5
5,4	0,108	0	1
8,3	0,166	0	5
6	0,15	1	4
5,9	0,1475	1	3
7,1	0,1775	1	5
5,2	0,13	1	2
5,7	0,1425	1	2
5,8	0,145	1	2
5,4	0,135	1	2
6,4	0,16	1	4
4,2	0,105	1	1
6,5	0,1625	1	4

Como se pode observar na figura 17, o teste rejeitou que os dois grupos apresentem a mesma distribuição, pois a probabilidade deu inferior ao nível de significância ($0,004 < p = 0,05$), isto é, fracionamento convencional e o hipofracionamento não são tratamentos equivalentes em termos de dose médias administradas ao coração. Para uma visualização mais apelativa do resultado optou-se pela representação gráfica através do diagrama de extremos e quartis, demonstrado na figura 18.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of DoseCoração is the same across categories of Grupo.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,004 ¹	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

¹Exact significance is displayed for this test.

Figura 17. Sumário do teste de hipótese do SPSS para a comparação das doses médias absolutas administradas ao coração entre os dois fracionamentos.

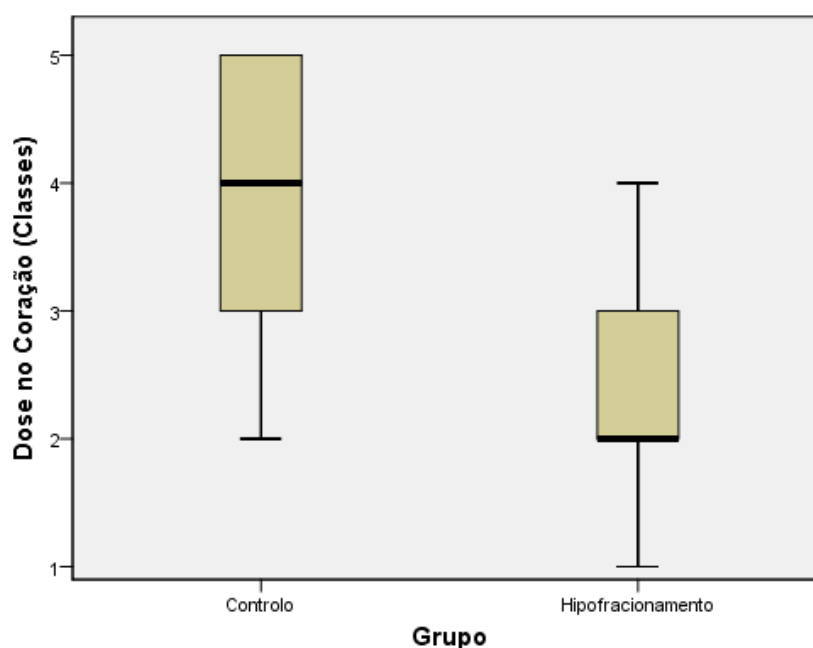


Figura 18. Diagrama de Extremos e Quartis das classes correspondentes às doses médias absolutas administradas ao coração, em ambos os fracionamentos em estudo.

O teste foi feito com as doses absolutas (Gy), isso só por si, deixa um intervalo entre as técnicas (Fracionamento convencional ou HF) de 10 Gy, o próximo passo será de testar com as doses relativas (%). Para isso tornou-se a categorizar as doses em classes, agora par as doses relativas: 0,1-0,116% (classe 1), 0,116-0,132% (classe 2), 0,132-0,148% (classe 3), 0,148-0,164% (classe 4), 0,164-0,18% (classe 5).

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of ClassesDoseCor is the same across categories of GRUPO.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	,190 ¹	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

¹Exact significance is displayed for this test.

Figura 19. Sumário do teste de hipótese do SPSS para a comparação das doses médias relativas administradas no coração entre os dois fracionamentos.

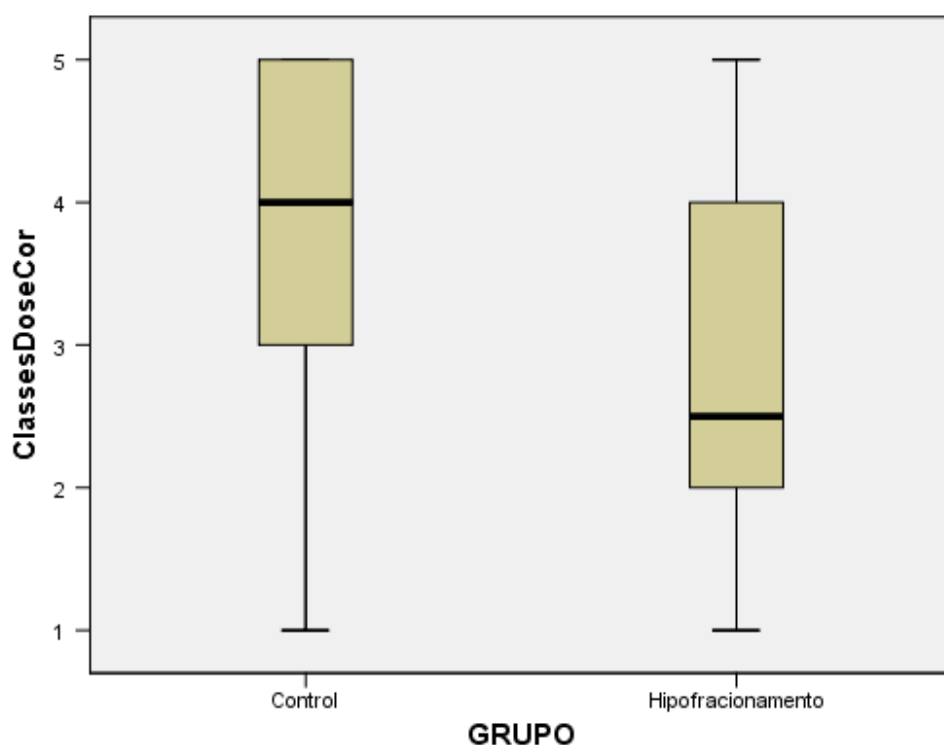


Figura 20. Diagrama de Extremos e Quartis das classes correspondentes às doses médias relativas administradas ao coração, em ambos os fracionamentos em estudo.

Avaliando o teste feito com as doses relativas, ambos os fracionamentos têm a mesma distribuição de dose, com uma probabilidade superior ao nível de significância ($p < 0,05$). Porém observando o diagrama de extremos das doses relativas (figura 19), não sendo

as variações tão significativas comparando com o diagrama das doses absolutas, é possível verificar uma menor variação para o Hipofracionamento em relação ao convencional.

Entre os diagramas de extremos de doses absolutas e relativas, reparamos que neste último, as doses aglomeram-se nas classes inferiores, enquanto que o grupo de controlo concentra-se nas classes superiores, sendo o valor médio o dobro do valor no Hipofracionamento.

Capítulo IV – Discussão de Resultados

Os resultados neste trabalho têm grande impacto na prática clínica da Radioterapia, em que há uma evolução tecnológica constante, bem como a constante preocupação e o compromisso entre a probabilidade dos benefícios versus o risco de complicações.

Uma das razões de escolha da opção de Radioterapia hipofracionada, em comparação com o fracionamento padrão, é a diminuição do tempo de tratamento, bem como maior conveniência para a doente e menor custo.

Neste trabalho procurou-se avaliar a estratégia de fracionamento em relação à diminuição do tempo total de tratamento e o aumento da dose por fração, através do modelo linear quadrático (MLQ). Vários parâmetros foram estudados, tais como a resposta tumoral à radiação, a relação α/β , o fracionamento ou a equivalência dos tratamentos.

Os efeitos adversos da Radioterapia evoluem ao longo do tempo de vida da doente, portanto uma questão importante é a avaliação de efeitos adversos limitativos da dose, nos grupos experimentais e de controlo. Por isso, outro ponto focado neste trabalho foi a avaliação das doses no órgão de risco específico, o coração, pois é um aspeto crítico na irradiação de mama esquerda.

Algumas questões foram surgindo ao longo do trabalho e consequentemente as suas respostas foram obtidas na execução do mesmo. Em seguida, apresenta-se a análise crítica destas questões, dos procedimentos feitos e a discussão dos resultados obtidos.

1. Que introspeção é relevante para a radiobiologia do cancro da mama?

Os estudos randomizados que comparam os fracionamentos convencionais com hipofracionados sugerem que o controlo local do cancro de mama e as reações cutâneas tardias da mama, apresentam uma correlação com a dose por fração (ou seja, semelhante à resposta tardia dos tecidos normais), modelado pelo ratio α/β da equação linear quadrática. Dados clínicos adicionais são necessários para quantificar os efeitos do tempo total de tratamento, a homogeneidade da dose e agentes sistémicos no controlo tumoral e toxicidade dos tecidos normais. (90)

A comparação das técnicas nos estudos referidos é incomum, sendo os resultados maioritariamente projetados através de ponderações radiobiológicas. A resposta dos tecidos à radiação tem dois grandes grupos (resposta aguda – tecido tumoral e resposta tardia – tecidos normais). O controlo tumoral está sempre relacionado com a curva dose-resposta onde o valor de TCP a 50% para tecidos de resposta tardia situa-se entre os

30 e 40 Gy aproximadamente, sendo este limitante para que exista um controlo tumoral (figura 6).

1.1. Qual a razão para o facto do valor α/β de cancro de mama ser aproximadamente o mesmo do valor α/β dos tecidos de resposta tardia?

A dose equivalente (BED) depende das diferentes sensibilidades que diferentes tecidos têm à radiação. Os tecidos de resposta tardia são mais sensíveis às alterações nas doses por fração do que os tecidos tumorais. Esta diferença na sensibilidade reflete-se no MLQ através da razão α/β . (26)

Com base em ensaios clínicos de múltiplas instituições no tratamento de cancro da mama, obtiveram-se rácios α/β na gama entre 0,75-5,01 Gy, o que suporta um baixo coeficiente α/β e um valor para o $\alpha = 0.08 \pm 0.02 \text{ Gy}^{-1}$, sugerindo que os regimes de radioterapia hipofracionados podem ser vantajosos para o cancro da mama. Usando este valor é possível calcular esquemas hipofracionados, que são radiobiologicamente equivalentes ao convencional (2 Gy em 25 frações). (46)

Através de uma relação BED-resposta e com os dados dos estudos recolhidos neste trabalho (tabelas 2 e 3), foi possível estimar um valor para o $\alpha = 0.07 \text{ Gy}^{-1}$, sendo este semelhante ao descrito anteriormente e que corrobora que o uso de Hipofracionamento em mama pode ser bastante vantajoso (Figura 9 e 10).

1.2. Alterando o valor de α/β e a dose por fração é possível obter equivalência entre os esquemas de fracionamento, em relação ao convencional?

Para comparar prescrições de dose administradas com diferentes esquemas de fracionamento, converte-se para o valor do BED equivalente em duas frações. Para comparar com o fracionamento convencional usa-se o EQD₂. (26)

Para frações de dose no intervalo entre 1 a 6 Gy, o modelo linear-quadrático é exequível. Os processos celulares e moleculares subjacentes que explicam estas diferenças não são claros, mas um entendimento mecanicista não é necessário para aplicar o modelo quadrático linear com segurança e eficácia. (89)

2. Quais as doentes que obtêm resultados equivalentes entre o esquema de fracionamento convencional e hipofracionamento?

Ambos são eficazes no controlo tumoral em mama e com efeitos adversos a longo prazo comparáveis no caso de serem doentes de estadios iniciais, sem tratamento sistémico (quimioterapia). (52)

Os estudos aleatórios descritos ao longo do trabalho justificam o uso habitual de hipofracionamento moderado, para Radioterapia adjuvante em toda a mama, em mulheres com cancro de mama com estadio inicial. O fracionamento padrão do Reino Unido de 40 Gy em 15 frações é melhor tolerado do que 50 Gy em 25 frações, com o mesmo controlo local do tumor. Este hipofracionamento (ou 42,5 Gy em 16 frações) pode ser recomendado como alternativas seguras e eficazes para 50 Gy em 25 frações para a mama total ou para parede torácica pós-mastectomia. (89)

Nos nossos resultados, a dose ao volume alvo (CTV) incluindo as doses médias e máximas foi calculada para doentes de mama e o seu resultado foi uma dose média de 51,03 Gy e 40,06 Gy para tratamento convencional e hipofracionamento respetivamente. As doses máximas no CTV foram de 108,92% (DP = 0,47) e de 106,9% (DP = 0,15). Foi possível averiguar que a cobertura foi mais precisa e com menos pontos quentes no Hipofracionamento. Uma razão possível é que por vezes é necessário aumentar um Gy na normalização total da dose (ou seja, 100% da dose é administrado para os 51Gy) de forma a englobar todo o volume alvo. Porém não foi necessário fazê-lo para cobrir o CTV no HF.

2.1. Quais são as características de um planeamento de Hipofracionamento?

Como medida conservativa o coração deve ser excluído dos campos primários que cobrem o volume alvo. Uma das preocupações do hipofracionamento é a exposição excessiva do coração à radiação, devido ao aumento da dose por fração, conduzindo a risco tardio aumentado de doenças cardíacas. Técnicas de controlo da respiração ou *gating* podem ser promissoras para evitar dose desnecessária no coração e outros órgãos de risco. Os dados de ensaios clínicos aleatórios confirmam a segurança e eficácia de esquemas de fracionamento usando tamanhos de frações de cerca de 3 Gy, desde que os ajustes à dose total sejam feitos. Benefícios potenciais do menor tempo global de tratamento incluem uma maior comodidade para o doente e um melhor controlo local do tumor, embora este último benefício continue a ser estudado. (89)

2.2. Como afeta uma alteração de fracionamento no Coração?

Os dados demonstrados anteriormente pela relação BED-resposta deste estudo vão ao encontro com *Bartelink et al.*, onde afirmaram que não existe qualquer indicação de que o risco relativo estimado aos 10 anos é superior ao risco estimado aos 5 anos, estando justificado considerar que o *follow-up* seja um fator limitativo à interpretação dos ensaios de hipofracionamento atuais. (90)

Todavia, este facto aplica-se apenas quando falamos de taxas de RL ou OS, pois uma das principais preocupações atuais são os riscos cardiovasculares que se manifestam a partir dos 10 anos.

De acordo com Ferreira Rosão, em 2012 no seu estudo sobre a avaliação da distribuição de dose em doentes com cancro da mama, com um fracionamento convencional, obteve uma dose média no coração de 4,49 Gy, nos doentes de mama esquerda e a dose máxima no coração foi superior à dose prescrita ao tumor (50Gy), para 16 doentes (1/3 da amostra total), alcançando um máximo de 56.81Gy. (91)

No nosso estudo as doses médias no coração para as doentes em que a mama esquerda foi irradiada, ainda se revelaram superiores com uma dose média no coração de 7,43 Gy e 5,82 Gy no caso de fracionamento convencional e HF, respetivamente, apesar de ambos os estudos terem usado técnicas de respiração (DIBH).

O grupo de estudo START B apresentou os seus resultados das DCV aos 10 anos de 2,1% e 1,5% para fracionamento convencional e HF, respetivamente. (52,53)

Chan et al., no seu estudo direcionado para as causas cardíacas, com mais de 10 anos de follow-up, não mostrou diferenças significativas entre o fracionamento convencional e HF. (92)

Estas evidências indicam que as maiores diferenças de dose para o coração poderão estar na fase de irradiação do leito tumoral (*boost*).

3. Qual é o papel da irradiação do leito tumoral com *Boost* nos doentes tratados com hipofracionamento?

O *boost* é administrado, nos dias de hoje, de forma sequencial com uma dose entre 10-16 Gy, isto leva a um acréscimo de 5 a 8 frações no tempo total de tratamento (tabela 13). Esta fase é também a mais crítica em relação a doses administradas ao coração, pois usualmente o *boost* é planeado com 3 campos, um deles, apesar da baixa contribuição encontra-se em linha direta com o coração. As evidências, do ponto anterior, indicam que as maiores diferenças de dose para o coração poderão estar na fase de irradiação do leito tumoral (*boost*).

SIB é uma técnica promissora, porém para o seu uso adequado são necessárias técnicas especializadas de IMRT, como por exemplo de arco dinâmico, garantindo a eficácia do tratamento. Nem todas as instituições têm técnicas especializadas disponíveis (exemplo o VMAT), ou se tiverem muitas vezes são utilizadas para outras patologias como tumores de cabeça e pescoço ou pulmão.

Tabela 13. Sumário dos esquemas de fracionamento comparados neste estudo.

Semanas	1	2	3	4	5	6	7
Standard							
HF-SQ							
SIB							

A falta de meios não deve ser impedimento para a não utilização de hipofracionamento na fase de irradiação total da mama, pois as suas vantagens aqui demonstradas, assim como a redução do tempo total de tratamento permitiriam um maior fluxo de doentes e uma redução dos custos.

Capítulo V – Conclusão

Alguns dos desafios da Radioterapia no cancro da mama são o tempo total e os custos envolvidos com o tratamento diário entre 6 a 7 semanas. Com estas preocupações e novas considerações radiobiológicas, estudos randomizados que comparam WBI com fracionamentos que usam doses maiores por tratamento (tais como HF-WBI) foram realizados. Um dos próximos passos lógicos para encurtar o tempo de tratamento é usar as vantagens de sistemas de planeamento sofisticados para integrar doses adicionais na irradiação do *boost* em simultâneo com a WBI (*boost* integrado). Esta abordagem tem sido avaliada por diversas instituições, e demonstra boa eficácia e reduzida toxicidade, ainda que em ensaios retrospectivos ou Fase II. Estas abordagens de tratamento variam desde a integração de um *boost* em WBI-SQ para HF-WBI de 3 a 4 semanas. RTOG1005 (Um estudo de Fase III) é um estudo randomizado proposto para avaliar se HF-WBI acelerado, incluindo SIB em 15 frações, após cirurgia conservadora de mama poderá ser uma opção válida com taxas de controlo local não inferiores ao regime convencional, usado para doentes de mama de estadio inicial. (39)

Esquemas HF-WBI poderão trazer maior conveniência, eficácia dos recursos e redução de custos. Em alternativa, foi aqui proposto o uso de HF em substituição do fracionamento convencional na fase de WBI, quando técnicas especializadas não estão disponíveis.

As limitações deste estudo como a dimensão da amostra ou a impossibilidade de abordar de forma prática a técnica SIB, servem de propostas para estudos futuros, prosseguindo o que aqui foi feito e tornando-o ainda mais sólido; com possibilidade de desenvolver comparações dosimétricas entre as técnicas convencionais e técnicas de HF que incluem *boost* sequencial ou integrado, para avaliação das doses nos órgãos de risco, como por exemplo o coração como foi aqui abordado, ou ainda a possibilidade de influenciar o aparecimento de re-irradiações ou cancro da mama contra lateral.

O potencial benefício para o doente, em termos de custo e comodidade, só podem ser válidos não havendo diferença nos resultados ou qualidade de vida após o tratamento. A ASTRO apoia o uso comum de HF, tendo como recomendação "Escolher com Sabedoria".

Apêndices

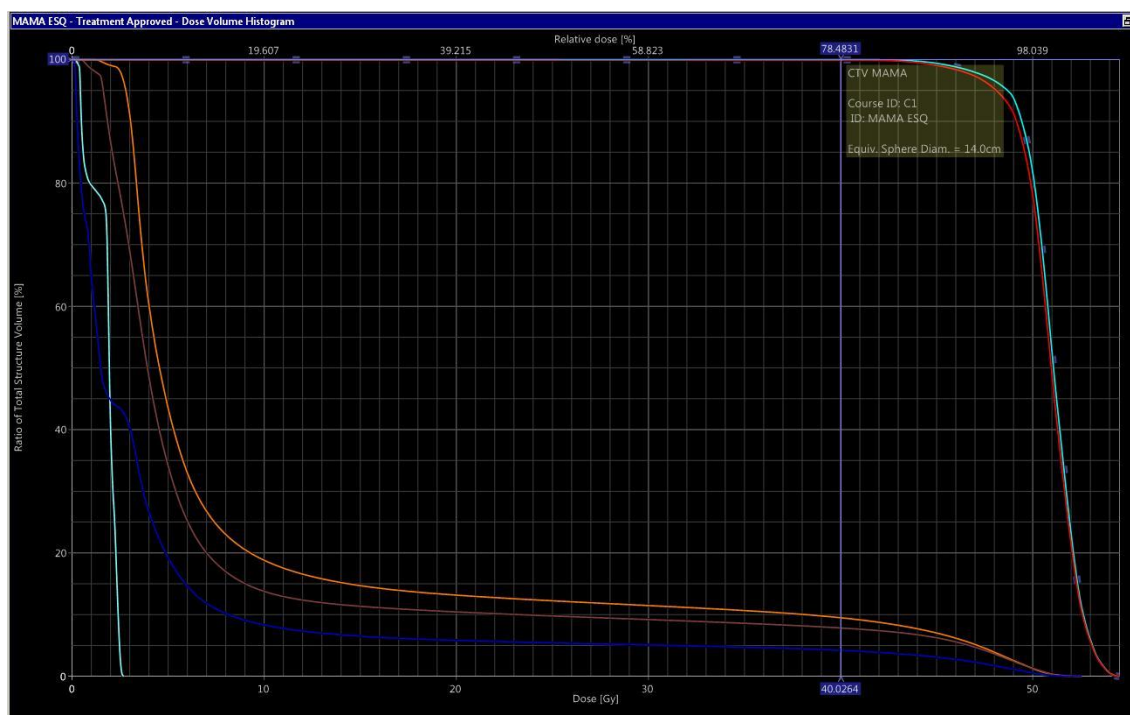


Figura 21. Histograma do Fracionamento Convencional.

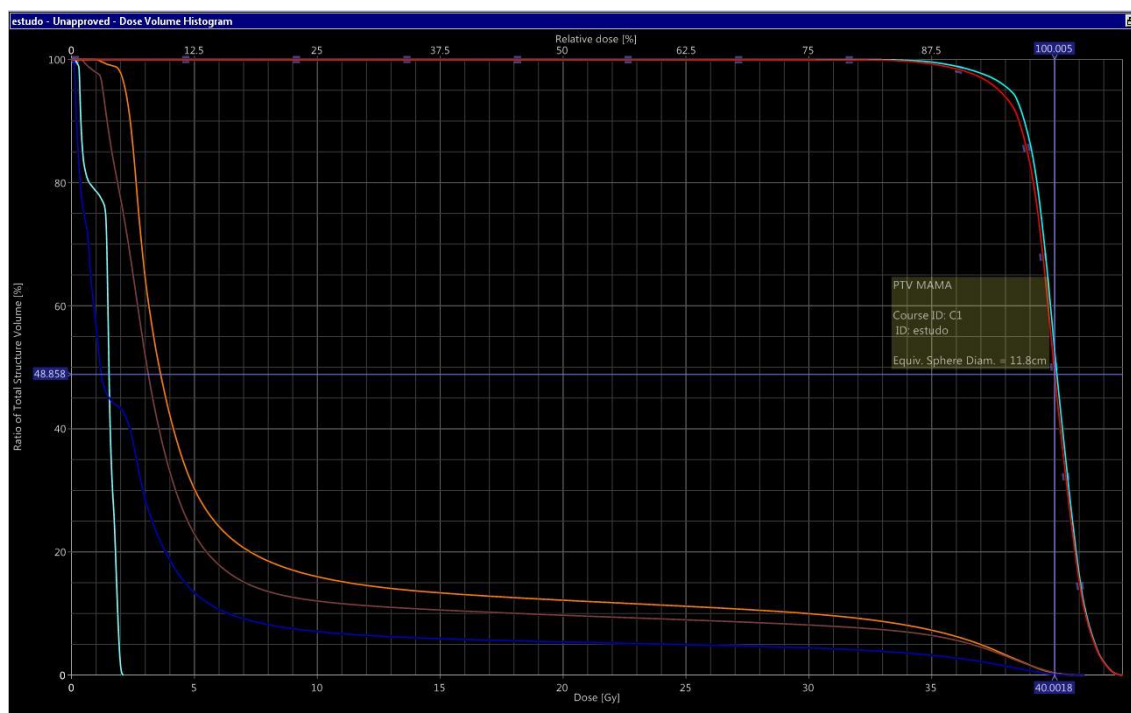


Figura 22. Histograma do Fracionamento Hipofracionado.

Tabela 14. Tabela descritiva dos resultados de interesse, correspondentes ao volume alvo – CTV.

CTV	D50 (mean)	%	D50 (max)	%	DP50	D40 (mean)	%	D40 (max)	%	DP40
1	51,5	103	55,1	110,2	1,5	40	100	42,8	107,0	1,2
2	51	102	54	108	1,7	40	100	42,4	106,0	1,4
3	51	102	54,6	109,2	2,2	40	100	42,8	107,0	1,7
4	51	102	54,7	109,4	2,2	40	100	42,9	107,3	1,7
5	51	102	54,3	108,6	2	40	100	42,6	106,5	1,6
6	51,8	103,6	54,8	109,6	2,3	40,6	101,5	42,9	107,3	1,8
7	50	100	53,4	106,8	2,4	40	100	42,8	107,0	2
8	51	102	54,6	109,2	2,1	40	100	42,8	107,0	1,7
9	51	102	54,6	109,2	1,3	40	100	42,8	107,0	1
10	51	102	54,5	109	1,5	40	100	42,8	107,0	1,1
MÉDIA	51,03	102,1	54,46	108,92	1,92	40,06	100,15	42,76	106,9	1,52
DP	0,46		0,47			0,19		0,15		

Tabela 15. Tabela descritiva dos resultados de interesse, correspondentes ao órgão de risco – Coração.

♥	D50 (mean)	%	D50 (max)	%	DP50	D40 (mean)	%	D40 (max)	%	DP40
1	7,8	15,6	48	96	10,2	6	15,00	37,3	93,25	7,9
2	7,5	15,0	51,8	103,6	6,6	5,9	14,75	40,6	101,5	5,2
3	9	18,0	49,1	98,2	9,5	7,1	17,75	38,5	96,25	7,4
4	6,6	13,2	51,1	102,2	7,7	5,2	13,00	40,1	100,25	6
5	7,3	14,6	52,4	104,8	8,2	5,7	14,25	41,1	102,75	6,4
6	7,4	14,8	50,9	101,8	9,5	5,8	14,50	39,9	99,75	7,5
7	6,8	13,6	49,2	98,4	9,3	5,4	13,50	39,4	98,5	7,4
8	8,2	16,4	49,7	99,4	10,8	6,4	16,00	39	97,5	8,5
9	5,4	10,8	48,4	96,8	8,3	4,2	10,50	37,9	94,75	6,5
10	8,3	16,6	51,9	103,8	12,4	6,5	16,25	40,7	101,75	9,7
MÉDIA	7,43	14,86	50,25	100,5	9,25	5,82	14,55	39,45	98,63	7,25
DP	1,01		1,57			0,79		1,26		

Bibliografia

1. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2015 Feb 18];132(5):1133–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752881>
2. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. *Basic radiation oncology*. Berlin: Springer; 2010. 1-575 p.
3. Hanna L, Crosby T, Macbeth F, editors. *Practical Clinical Oncology*. New York: Cambridge University Press; 2008. 379-436 p.
4. Siavash Jabbari CP, Fowble B. Breast Cancer. In: Hansen EK, Roach M, editors. *Handbook of evidence-based radiation oncology*. 2nd Editio. New York: Springer; 2010. p. 263–314.
5. Brady LW, Heilmann HP, Molls M, editors. *Technical Basis of Radiation Therapy*. 4th Editio. New York: Springer; 2006. 422 p.
6. Donovan E, Coles C, Westbury C, Yarnold J. Breast Cancer. In: Hoskin P, editor. *External Beam Therapy*. 1st Editio. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 49–100.
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Total for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *English J*. 2002;347(16):1233–41.
8. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer*. 2001;84(2):164–9.
9. Collaborative EBCT. An Overview of the Randomized Trials. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1444–55.
10. Perez C a., Brady LW, editors. *Radiation Oncology: Management Decisions* [Internet]. 3rd Editio. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 867 p. Available from: <http://books.google.com/books?id=-D9MbKnYcUAC&pgis=1>
11. Van den Steen D, Hulstaert F, Camberlin C. *Intensity-modulated radiotherapy*. Zeitschrift fur medizinische Physik. Brussels; 2007.
12. Lowbottom C. Treatment Delivery, Intensity-modulated Radiotherapy, and Image-guided Radiotherapy. In: Hoskin P, editor. *External Beam Therapy*. 1st Editio. Oxford; 2006. p. 25–48.
13. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning*. 4th ed. London: Hodder Arnold an Hachette UK Company; 2009. 468 p.
14. Wambersie A, Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K, et al. Prescribing, Recording, And Reporting Photon Beam Therapy Presentation Of The ICRU Report 50. *Journal of Medical Physics*. Medknow Publications; 1992.

15. Morgan-Fletcher SL. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU 50), ICRU 62. The British Journal of Radiology. 2001.
16. Guerrero M, Li XA, Earl M a., Sarfaraz M, Kiggundu E. Simultaneous integrated boost for breast cancer using imrt: A radiobiological and treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(5):1513–22.
17. Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A, Pentimalli S, Navarria P, Lobefalo F, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):145.
18. Van Parijs H, Reynders T, Heuninckx K, Verellen D, Storme G, De Ridder M. Breast conserving treatment for breast cancer: dosimetric comparison of different non-invasive techniques for additional boost delivery. *Radiat Oncol*. 2014;9(1):36.
19. Alford SL, Prassas GN, Vogelesang CR, Leggett HJ, Hamilton CS. Adjuvant breast radiotherapy using a simultaneous integrated boost: Clinical and dosimetric perspectives. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013;57(2):222–9.
20. Moorthy S, Elhateer H, Majumdar SK, Shubber, Zainab, Murthy P N. Hypofractionated IMRT Breast Treatment with Simultaneous Versus Sequential Boost Techniques. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2012;3(3):1–5.
21. Singla R, King S, Albuquerque K, Creech S, Dogan N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med Dosim*. 2006;31(3):190–6.
22. Teh AYM, Walsh L, Purdie TG, Mosseri A, Xu W, Levin W, et al. Concomitant intensity modulated boost during whole breast hypofractionated radiotherapy - A feasibility and toxicity study. *Radiother Oncol*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;102(1):89–95.
23. Hodapp N. The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlentherapie und Onkologie*. 2012.
24. Smith W, Menon G, Wolfe N, Ploquin N, Trotter T, Pudney D. IMRT for the breast: a comparison of tangential planning techniques. *Phys Med Biol*. 2010;55(4):1231.
25. Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, Ai-Yahya K, Altuwaijri S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol*. BioMed Central Ltd; 2011;6(1):26.
26. Joiner M, Van der Kogel A, editors. *Basic Clinical Radiobiology*. 4th Editio. London: Hodder Arnold an Hachette UK Company; 2009. 375 p.
27. Marcu LG. Altered fractionation in radiotherapy: From radiobiological rationale to therapeutic gain. *Cancer Treat Rev*. Elsevier Ltd; 2010;36(8):606–14.

28. Yarnold J, Somaiah N, Bliss JM. Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer: Clinical, dosimetric and radio-genomic issues. *The Breast*. Elsevier; 2015;1(6):3–8.
29. Hall EJ, Giaccia AJ, editors. *Radiobiology for the Radiologist* [Internet]. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. 546 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=6HhjwRyqBzgC&pgis=1>
30. Rew D a., Wilson GD. Cell production rates in human tissues and tumours and their significance. Part II: clinical data. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(4):405–17.
31. Peer PG, van Dijck J a, Hendriks JH, Holland R, Verbeek a L. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer*. 1993;71(11):3547–51.
32. Bentzen SM, Tucker SL. Quantifying the position and steepness of radiation dose-response curves. *Int J Radiat Biol*. 1997;71(5):531–42.
33. Plataniotis G a., Dale RG. Biologically Effective Dose-Response Relationship for Breast Cancer Treated by Conservative Surgery and Postoperative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(2):512–7.
34. Deasy JO, Eisbruch a., Ten Haken RK. Comments on the use of the Lyman-Kutcher-Burman model to describe tissue response to nonuniform irradiation (multiple letters). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(5):1458–60.
35. Harris EJ, Mukesh M, Jena R, Baker A, Bartelink H, Brooks C, et al. A multicentre observational study evaluating image-guided radiotherapy for more accurate partial-breast intensity-modulated radiotherapy: comparison with standard imaging technique. *Effic Mech Eval*. 2014;1(3):1–74.
36. Cella L, Palma G, Deasy JO, Oh JH, Liuzzi R, D'Avino V, et al. Complication Probability Models for Radiation-Induced Heart Valvular Dysfunction: Do Heart-Lung Interactions Play a Role? *PLoS One*. 2014;9(10):e111753.
37. Tree a. C, Khoo VS, van As NJ, Partridge M. Is Biochemical Relapse-free Survival After Profoundly Hypofractionated Radiotherapy Consistent with Current Radiobiological Models? *Clin Oncol*. Elsevier Ltd; 2014;26(4):216–29.
38. Duchess GM, Peters LJ. What is the α/β ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(4):747–8.
39. Arbor A, Freedman GM, Arthur DW. A Phase III Trial of Accelerated Whole Breast Irradiation with Hypofractionation Plus Concurrent Boost Versus Standard Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost For Early-Stage Breast Cancer. *Radiat Ther Oncol Gr RTOG 1005*. 2013;1–86.
40. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):467–71.
41. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast

- after radiotherapy for early breast cancer: Long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol*. 2005;75(1):9–17.
42. Yarnold JR. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol*. Elsevier; 2011;100(1):93–100.
 43. Yamada Y, Ackerman I, Franssen E, MacKenzie RG, Thomas G. Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(1):99–104.
 44. Whelan TJ, Kim DH, Sussman J. Clinical Experience Using Hypofractionated Radiation Schedules in Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2008;18(4):257–64.
 45. Brenner DJ, Hlatky LR, Hahnfeldt PJ, Huang Y, Sachs RK. The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships. *Radiat Res*. 1998;150(1):83–91.
 46. Qi XS, White J, Li XA. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother Oncol*. Elsevier Ireland Ltd; 2011;100(2):282–8.
 47. Mayles P, Nahum AE, Rosenwald J-C, editors. *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice* [Internet]. CRC Press; 2007. 1470 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=v68J1dgCEn8C&pgis=1>
 48. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian J a, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513–20.
 49. Olivetto I a., Weir LM, Kim-Sing C, Bajdik CD, Trevisan CH, Doll CM, et al. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol*. 1996;41(1):7–13.
 50. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, MacKillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(5):1219–28.
 51. Trialists TS. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331–41.
 52. Haviland JS, Owen JR, Dewar J a., Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. Elsevier; 2013;14(11):1086–94.
 53. Agrawal RK, Aird EG a, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098–107.
 54. Sedlmayer F, Sautter-Bühl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Is the simultaneously integrated boost (SIB) technique for early breast cancer ready to be adopted for routine adjuvant radiotherapy?: Statement of the German and

- the Austrian Societies of Radiooncology (DEGRO/ÖGRO). *Strahlentherapie und Onkol.* 2013;189(3):193–6.
55. Bantema-Joppe EJ, Van Der Laan HP, De Bock GH, Wijsman R, Dolsma W V., Busz DM, et al. Three-dimensional conformal hypofractionated simultaneous integrated boost in breast conserving therapy: Results on local control and survival. *Radiother Oncol.* Elsevier; 2011;100(2):215–20.
 56. Van der Laan HP, Dolsma W V., Maduro JH, Korevaar EW, Hollander M, Langendijk J a. Three-Dimensional Conformal Simultaneously Integrated Boost Technique for Breast-Conserving Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(4):1018–23.
 57. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan a, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(22):1659–64.
 58. Forrest a. P, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet.* 1996;348(9029):708–13.
 59. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(10):963–70.
 60. Hughes KS, Schnaper L a., Bellon JR, Cirincione CT, Berry D a., McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382–7.
 61. McDonald MW, Godette KD, Butker EK, Davis LW, Johnstone P a S. Long-Term Outcomes of IMRT for Breast Cancer: A Single-Institution Cohort Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(4):1031–40.
 62. Bantema-Joppe EJ, Vredeveld EJ, De Bock GH, Busz DM, Woltman-Van Iersel M, Dolsma W V., et al. Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; Patterns of recurrence. *Radiother Oncol.* Elsevier; 2013;108(2):269–72.
 63. Chadha M, Woode R, Sillanpaa J, Lucido D, Boolbol SK, Kirstein L, et al. Early-stage breast cancer treated with 3-week accelerated whole-breast radiation therapy and concomitant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Elsevier; 2013;86(1):40–4.
 64. Franco P, Zeverino M, Migliaccio F, Cante D, Sciacero P, Casanova Borca V, et al. Intensity-modulated and hypofractionated simultaneous integrated boost adjuvant breast radiation employing statics ports of tomotherapy (TomoDirect): A prospective phase II trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(1):167–77.
 65. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, Ma CM, Li J, Swaby RF, et al. Four-Week Course of Radiation for Breast Cancer Using Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy With an Incorporated Boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(2):347–53.

66. Freedman GM, Anderson PR, Bleicher RJ, Litwin S, Li T, Swaby RF, et al. Five-year local control in a phase II study of hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2012;84(4):888–93.
67. Keller LMM, Sopka DM, Li T, Klayton T, Li J, Anderson PR, et al. Five-year results of whole breast intensity modulated radiation therapy for the treatment of early stage breast cancer: The fox chase cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2012;84(4):881–7.
68. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after Breast Preserving Surgery in Women with Localized Cancer of the Breast. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1587–91.
69. Hurkmans CW, Meijer GJ, van Vliet-Vroegindeweij C, van der Sangen MJ, Cassee J. High-dose simultaneously integrated breast boost using intensity-modulated radiotherapy and inverse optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(3):923–30.
70. Hijal T, Fournier-Bidoz N, Castro-Pena P, Kirova YM, Zefkili S, Bollet M a., et al. Simultaneous integrated boost in breast conserving treatment of breast cancer: A dosimetric comparison of helical tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. Elsevier; 2010;94(3):300–6.
71. Brown LC, Mutter RW, Halyard MY. Benefits , risks , and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. *Int J Womens Health*. 2015;7:449–58.
72. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2011;378(9804):1707–16.
73. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087–106.
74. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy Statement of Search Strategies Used and Sources of Information Relevance to Radiotherapy Practice. *Clin Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;27(11):621–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2015.06.007>
75. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987–98.
76. Cutter DJ, Taylor CW, Rahimi K, McGale P, Ferreira V, Darby SC. Effects of Radiation Therapy on the Cardiovascular System. In: Ewer MS, Yeh ETH, editors. *Cancer and the Heart* [Internet]. 2nd Editio. Shelton: People's Medical Publishing House; 2005. Available from: https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=-D8bDbmY78UC&oi=fnd&pg=PR3&dq=CANCER+AND+THE+HEART+2nd+edition&ots=k1U_r65ztu&sig=MUJMQjXe1bPCzIDK6IOgcAdIPmg&redir_esc=y#v=onepage&q=CANCER AND THE HEART 2nd edition&f=false

77. Bartlett FR, Yarnold JR, Kirby AM. Breast Radiotherapy and Heart Disease — Where Are We Now? *Clin Oncol. The Royal College of Radiologists*; 2013;25(12):687–9.
78. Jin G-H, Chen L-X, Deng X-W, Liu X-W, Huang Y, Huang X-B. A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, filed-in-filed, Tangential-IMRT, Multi-beam IMRT and VMAT. *Radiat Oncol*. 2013;8:89.
79. Popescu C, Olivotto I, Beckham W, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, et al. Volumetric Modulated Arc Therapy Improves Dosimetry and Reduces Treatment Time Compared to Conventional Intensity-Modulated Radiotherapy for Locoregional Radiotherapy of Left-Sided Breast Cancer and Internal Mammary Nodes. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76(1):287–95.
80. Tyran M, Mailleux H, Tallet A, Fau P, Gonzague L, Minsat M, et al. Volumetric-modulated arc therapy for left-sided breast cancer and all regional nodes improves target volumes coverage and reduces treatment time and doses to the heart and left coronary artery , compared with a fi eld-in- fi eld technique. *J Radiat Res*. 2015;1–11.
81. Solberg TD, Wink NM, Tenn SE, Kriminski S, Hugo GD, Agazaryan N. Control of Breathing Motion: Techniques and Models (Gated Radiotherapy). In: Schlegel W, Bortfeld T, Grosu A-L, editors. *New Technologies in Radiation Oncology*. New York: Springer; 2006. p. 299–319.
82. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 2013;106(1):28–32.
83. Hepp R, Ammerpohl M, Morgenstern C, Nielinger L, Erichsen P. Deep inspiration breath-hold (DIBH) radiotherapy in left-sided breast cancer Dosimetrical comparison and clinical feasibility in 20 patients. 2015;710–6.
84. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK, Wasiak J. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation : a systematic review. *J Med Radiat Sci*. 2015;62:66–73.
85. Moon SH, Shin KH, Kim TH, Yoon M, Park S, Lee DH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: Three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol. Elsevier Ireland Ltd*; 2009;90(1):66–73.
86. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Isacsson U, Jönsson B, Glimelius B. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Radiother Oncol*. 2005;75:179–85.
87. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn C a., Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: An American society for radiation oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1):59–68.

88. Doré M, Cutuli B, Cellier P, Campion L, Blanc M Le. Hypofractionated irradiation in elderly patients with breast cancer after breast conserving surgery and mastectomy : Analysis of 205 cases. *Radiat Oncol* [Internet]. Radiation Oncology; 2015;10(161):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0448-y>
89. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C. Hypofractionated Whole-Breast Radiotherapy for Women with Early Breast Cancer: Myths and Realities. *Radiat Oncol Biol. Elsevier*; 2011;79(1):1–9.
90. Bartelink H, Arriagada R. Hypofractionation in radiotherapy for breast cancer. *Oncol Lancet*. 2008;371:1050–2.
91. Rosão AF. Avaliação da distribuição de dose em doentes com cancro da mama : cobertura e homogeneidade no volume alvo e dose nos órgãos de risco. Escola Superior de Tecnologias e Saúde de Lisboa; 2012.
92. Chan EK, Woods R, McBride ML, Virani S, Nichol A, Speers C, et al. Adjuvant Hypofractionated Versus Conventional Whole Breast Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer : Long-Term Hospital-Related Morbidity From Cardiac Causes. *Radiat Oncol Biol. Elsevier Inc.*; 2014;88(4):786–92.

Anexos

Tabela de Estadiamento TNM para Mama (5)

T-Tumor	Classificação clínica do cancro da mama pelo sistema TNM
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma intraductal ou carcinoma lobular <i>in situ</i> ou doença de Paget da papila sem tumor
T1	Tumor com 2 cm ou menos
	T1a- tumor com 0.5 cm ou menos
	T1b- tumor com mais de 0.5 cm e até 1 cm
	T1c- tumor com mais de 1 cm e até 2 cm
T2	Tumor com mais de 2 cm e até 5 cm
T3	Tumor com mais de 5 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica ou à pele
	T4a- extensão para a parede torácica
	T4b- edema ou ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos salientes, confinados à mesma mama
	T4c- T4a e T4b associados
	T4d- carcinoma inflamatório
N-gânglios linfáticos regionais	Classificação clínica do cancro da mama pelo sistema TNM
Nx	Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex: previamente excisados)
N0	Sem evidência de metástases em gânglios linfáticos regionais
N1	Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados e móveis.
N2	N2a- Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados e fixos entre si (conglomerado) ou a outras estruturas.

	N2b- gânglios da cadeia mamária interna homolaterais com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfo cintigrafia) sem evidência de metastização axilar.
N3	Gânglios linfáticos infra claviculares homolaterais metastizados, ou gânglios da cadeia mamária homolaterais interna com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfo cintigrafia) com evidência de metastização axilar; ou gânglios linfáticos supra claviculares homolaterais metastizados independentemente da presença de metastização axilar ou da cadeia mamária interna
	N3a-Gânglios linfáticos infra claviculares homolaterais e gânglios metastizados
	N3c-Gânglios supra claviculares homolaterais metastizados
M-metástases à distância	Classificação clínica do cancro da mama pelo sistema TNM
Mx	A presença de metástases à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância (incluindo as metástases nos gânglios supra claviculares)
pNx	Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex. não abordados)
pN0	Sem evidência histológica de metastização, sem investigação adicional para células tumorais isoladas.
	pN0(i-) Sem evidência histológica de metastização, imuno histoquímica negativa.
	pN0(i+) Sem evidência histológica de metastização, imuno histoquímica positiva, nenhum foco > 0.2 mm.
	pN0(mol-) Sem evidência histológica de metastização, RT-PCR negativa.
	pN0(mol+) Sem evidência histológica de metastização, RT-PCR positiva. Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados, 1 a 3, e /ou gânglios da cadeia mamária interna com metastização microscópica detetada pela biópsia do gânglio sentinela mas não clinicamente.
pN1	pN1mic Micro metástases (0.2 mm e nenhum foco superior a 2 mm) .
	pN1a Metástases em 1-3 gânglios linfáticos axilares.

	pN1b Gânglios da cadeia mamária interna com metastização microscópica .
	pN1c Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados, 1 a 3, e gânglios da cadeia mamária interna com metastização microscópica detetada pela biópsia do gânglio sentinela mas não clinicamente.
pN2	Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados, 4 a 9, ou gânglios da cadeia mamária homolaterais interna com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfo cintigrafia).
	pN2a Metástases em 4-9 gânglios linfáticos axilares(pelo menos um foco > 2mm) .
	pN2b Gânglios da cadeia mamária interna homolaterais com metastização. Clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfo cintigrafia) na ausência de metastização axilar.
pN3	Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados > 10 ou gânglios linfáticos infra claviculares homolaterais metastizados, ou gânglios da cadeia mamária interna homolaterais com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfo cintigrafia) com evidência de metastização axilar em mais de 1 gânglio ou; metastização axilar em mais de 3 gânglios linfáticos na presença de metastização microscópica cadeia mamária interna detetada pela biópsia do gânglio sentinela mas não clinicamente; ou gânglios linfáticos supra claviculares homolaterais metastizados.
	pN3a Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados, > 10 (pelo menos um foco > 2mm) ou gânglios linfáticos infra claviculares homolaterais metastizados.
	pN3b Gânglios da cadeia mamária interna homolaterais com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfo cintigrafia) com evidência de metastização axilar em mais de 1 gânglio ou metastização axilar em mais de 3 gânglios linfáticos na presença de metastização microscópica da cadeia mamária interna detetada pela biópsia do gânglio sentinela mas não clinicamente.
	pN3c Gânglios linfáticos supra claviculares homolaterais metastizados.

Estadiamento da Neoplasia da mama em função das diversas combinações possíveis pelo sistema TNM (5)

Estadio 0	Tis	N0	MO
Estadio I	T1	N0	MO
Estadio IIa	T0	N1	MO
	T1	N1	MO
	T2	N0	MO
Estadio IIb	T2	N1	MO
	T3	N0	MO
Estadio II la	T0	N2	MO
	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1, N2	MO
Estadio II Ib	T4	Qualquer N	MO
	Qualquer T	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1